

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **MEZAVANT**^{®*}

mésalamine

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

Anti-inflammatoire destiné au traitement
des maladies intestinales

Shire Canada inc.
2250, boul. Alfred-Nobel, bureau 500
Saint-Laurent QC H4S 2C9
Numero de la demande : 145531

Date de révision:
3 mai 2011

*MEZAVANT est une marque déposée et employée sous licence de Giuliani International Limited.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

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 section 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 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 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 sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Gériatrie** et **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

- MEZAVANT est contre-indiqué 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 section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La plupart des patients qui présentent des symptômes d'intolérance ou d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent recevoir des médicaments renfermant de la mésalamine sans risque de subir des réactions semblables. La prudence est cependant de rigueur lors du traitement de patients allergiques à la sulfasalazine.

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.

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 section **PHARMACOLOGIE 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.

On doit assurer des soins appropriés aux patients qui souffrent d'ulcères gastroduodénaux évolutifs et qui prennent du 5-AAS.

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'emploi de MEZAVANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est donc recommandé d'administrer ce médicament avec prudence chez ces patients.

Rénal

Des cas d'insuffisance rénale, y compris des modifications négligeables de la fonction rénale, et de néphrites interstitielles aiguës ou chroniques ont été associés à l'emploi de produits renfermant de la mésalamine et de promédicaments de la mésalamine. Chez les patients qui présentent une atteinte rénale connue, on doit faire preuve de circonspection et ne prescrire MEZAVANT[®] 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.

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. 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. Compte tenu de l'expérience restreinte sur l'emploi de la mésalamine pendant 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 section **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 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 associée 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 2,4g/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 3, réalisés à double insu, d'une durée de 8 semaines.

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 3			
Effet^b	MEZAVANT^a 2,4g/jour n=177 (%)	MEZAVANT^a 4,8g/jour n=179 (%)	Placebo^a n=179 (%)
Appareil digestif			
Flatulences	3%	2%	2%
Épreuves de laboratoire			
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	1%	1%	0%
Système nerveux			
Céphalées	3%	2%	0%
Peau et annexes cutanées			
Prurit	1%	1%	0%
Alopécie	0%	1%	0%

^a Données reposant sur le nombre de patients ayant reçu au moins 1 dose du produit dans chacun des groupes de traitement

^b 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 : *Peu courant* : tachycardie

Oreille et labyrinthe: *Peu courant*: otalgie

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

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

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

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

Système nerveux: *Peu courants*: somnolence, tremblements

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

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

Système vasculaire : *Peu courants* : 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](#).

Tableau 2: Effets indésirables associés à MEZAVANT signalés dans l'analyse des données groupées sur l'innocuité		
Classification selon le système, l'appareil ou l'organe	Catégorie de fréquence	Effet indésirable du médicament
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
	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)	Œdème du visage
Fonction hépatique/biliaire	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., ALAT, ASAT, bilirubine)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)	Arthralgie (pouvant être associée à une myalgie), 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	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)	Prurit, éruption cutanée
	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)	Acné, alopecie, urticaire
Système vasculaire	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)	Hypertension
	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)	Hypotension

Effets indésirables de MEZAVANT observés après la commercialisation du produit:

Sang et système lymphatique: leucopénie, neutropénie

Systèmes cardiaque: myocardite, péricardite

Fonction hépatique/biliaire: hépatite

Fonction rénale et appareil urinaire: néphrite interstitielle

Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux: pneumopathie d'hypersensibilité (y compris: pneumonie interstitielle, alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles).

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

Sang et système lymphatique: agranulocytose, anémie aplastique, pancytopénie

Fonction hépatique/biliaire: cholélithiase

Appareil locomoteur et tissu conjonctif: syndrome semblable au lupus érythémateux disséminé

Système nerveux: neuropathie

Fonction rénale et appareil urinaire: syndrome néphrotique

Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux: bronchospasme

Peau et annexes cutanées: œdème de Quincke.

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

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les interactions possibles entre MEZAVANT et les autres médicaments. On a toutefois rapporté des interactions entre des produits contenant de la mésalamine et certains autres médicaments. Entre autres, 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 ou de la 6-mercaptopurine, la prise simultanée de mésalamine peut également accroître le risque d'anomalies du sang, particulièrement de leucopénie.

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 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 3.

* 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 (113 g) de pommes de terre rissolées et 8 onces (237 mL) de lait entier.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

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 ≥ 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 section **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 3 (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-aliment, 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 des acouphènes, des vertiges, des céphalées, de la confusion, de la somnolence, de la sudation, de l'hyperventilation, des vomissements et de la diarrhée. 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. Il importe de rééquilibrer le bilan hydro-électrolytique au moyen d'un traitement approprié par voie intraveineuse et d'assurer le maintien de la fonction rénale du 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 1,2g présenté dans un système multimatriciel (technologie MMX^{®*}). La technologie MMX fait appel à un film gastrorésistant constitué de copolymères d'acide méthacrylique, de types A et B, conçu pour retarder la libération initiale de mésalamine jusqu'à ce que le pH atteigne 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 également appel à une matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles qui facilitent la libération retardée et prolongée de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon, tout en limitant l'absorption générale.

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

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 lipoxigénase, 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 1,2g formulé dans un système multi-matrice. Ce système comporte un enrobage externe, constitué de copolymères d'acide méthacrylique de types A et B, 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 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 ¹ de la mésalamine	MEZAVANT 1,2g n=47	MEZAVANT 2,4g n=48	MEZAVANT 4,8g n=48
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	9039 ⁺ (5054)	20 538 (12 980)	41 434 (26 640)
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	9578 [*] (5214)	21 084 (13 185)	44 775 [#] (30 302)
C _{max} (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)
t _{max} [*] (h)	9,0 ^{**} (4,0-32,1)	12,0 (4,0-34,1)	12,0 (4,0-34,0)
t _{lag} [*] (h)	2,0 ^{**} (0-8,0)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)
t _{1/2} (h) (demi-vie terminale)	8,56 [§] (6,38)	7,05 [§] (5,54)	7,25 [#] (8,32)

¹ La moyenne arithmétique des paramètres figure dans le tableau à l'exception de celle du T_{max} et du T_{lag}

* Médiane (minimum, maximum); ⁺ n=43, ^{*} n=27, [§] n=33, [#] n=36, ^{**} 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_{max} 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_{0-t}, l'ASC_{0-∞} et la C_{max}), 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 _{0-t} (ng.h/mL)	51 570 (23 870)	73 001 (42 608)	65 820 (25 283)
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	58 057 ^b (22 429)	89 612 ^c (40 596)	63 067 ^d (22 531)
C _{max} (ng/mL)	2243 (1410)	4999 (4381)	4832 (4383)
t _{max} ^a (h)	22,0 (5,98 – 48,0)	12,5 (4,00 – 36,0)	16,0 (4,00 – 26,0)
t _{lag} ^a (h)	2,00 (1,00 – 6,00)	2,00 (1,00 – 4,00)	2,00 (2,00 – 4,00)
t _{1/2} (h), demi-vie terminale	5,68 ^b (2,83)	9,68 ^c (7,47)	8,67 ^d (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

^a Médiane (min. – max.), ^bn=15, ^cn=6, ^dn=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 2,5µg/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 section **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 section **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 section **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 relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique/biliaire/pancréatique, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Insuffisance rénale: On ne dispose d'aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES - Rénal**).

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 1200mg présenté dans un système multimatriciel (technologie MMX). La technologie MMX fait appel à un film gastrorésistant constitué de copolymères d'acide méthacrylique, de types A et B, conçu pour retarder la libération initiale de mésalamine jusqu'à ce que le pH atteigne 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 également appel à une matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles qui facilitent la libération retardée et prolongée de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon, tout en limitant l'absorption systémique.

Les comprimés MEZAVANT renferment également les ingrédients non médicinaux suivants: cire de carnauba, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique (de types A et B), 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 ni de lactose.

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

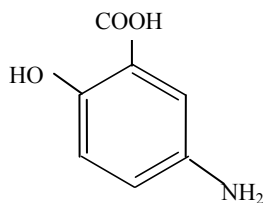
Substance pharmaceutique

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

Tableau 5: Résumé des données démographiques initiales relatives aux patients atteints de colite ulcéreuse					
N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
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 ^a	41,5 (18-76)	H=51,5% F=48,5%
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 ^a	43,2 (18-78)	H=47,5% F=52,5%

Tableau 5: Résumé des données démographiques initiales relatives aux patients atteints de colite ulcéreuse					
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 1,6 g/jour en 2 prises de 0,8g par jour	679 ^b	45,4 (18-85)	H=50,8 % F=49,2 %

f.p.j.=fois par jour

^a Selon la population en intention de traiter

^b 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 ≤ 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 ^a 2,4g/jour (0,8g, 3 f.p.j.) n=86
N ^{bre} 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 [‡]							
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 p [†]		0,001	0,009		0,010	0,007	0,124

^a 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 ≤ 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.

[‡] Valeurs établies selon le test du chi carré

[†] 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).

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

^a 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.

Tableau 8: Essai SPD476-302: Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité secondaires (% de patients)				
Paramètre d'efficacité secondaire	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^a 2,4g/jour (0,8g, 3 f.p.j.) n=86	Placebo n=86
Amélioration de l'état clinique^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%
Échec thérapeutique^b <i>(stabilité ou aggravation de la maladie, ou scores UC-DAI manquants)</i>	21,4%***	20,0%***	27,9%**	47,7%
Rémission clinique^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%
Amélioration du score sigmoïdoscopique^b	70,2%***	76,5%***	60,5%*	41,9%
Variation du score UC-DAI par rapport au début de l'essai <i>(selon la méthode des moindres carrés)</i>	-3,34**	-3,58**	-3,11*	-1,94

^a 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.

^b 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^e 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 ≤ 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.

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		
Analyse de la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique après 6 mois (guérison de la muqueuse intestinale) (population traitée selon le protocole)		
		MEZAVANT à 2,4g/jour (1 fois par jour) n=343
6 ^e 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 ≤ 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 MEZAVANT a été administré à raison de 2,4g/jour, 2 (1,2g) ou 1 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 défini comme le moment où un sujet a abandonné la phase d'entretien en raison de la nécessité de recevoir un traitement de recharge 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 ≤ 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^e mois). Au 12^e 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^e 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^e 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^e 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 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. 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](#).

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							
Essai/Dose	Temps de réponse (t_{lag}) (h) (moyenne ± É.-T.)	t_{max} (h) (moyenne ± É.-T.)	C_{max} (ng/mL) (moyenne ± É.-T.)	ASC_{0-t} (ng.h/mL) (moyenne ± É.-T.)	ASC_{0-∞} (ng.h/mL) (moyenne ± É.-T.)	t_{1/2} (h) (moyenne ± É.-T.)	Dose absorbée (%)
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 ^e 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 ^e 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 B₄ (LTB₄), 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. Les anomalies du sperme et l'infertilité masculine rapportées en association avec la sulfasalazine n'ont pas été observées lors de l'emploi d'autres préparations contenant de la mésalamine au cours des essais cliniques contrôlés.

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 lipoxygenase and cyclooxygenase products. *Eur J Pharmacol*. 1989;169:225-234.
5. Fretland DJ, Djuric SW, Gaginella TS. Eicosanoids and inflammatory bowel disease: regulation and prospects for therapy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1990;41:215-233.
6. Lim W-C, Hanauer SB. Controversies with aminosaliclates in inflammatory bowel disease. *Rev Gastro Dis*. 2004;4(3):104-117.
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;57:893-902.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

 **MEZAVANT**^{®*}

Comprimés de mésalamine à libération retardée et prolongée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de MEZAVANT pour la vente au Canada, 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 de la 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 sanguinolantes (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. MEZAVANT exerce son action 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'Aspirine^{®†})].

L'ingrédient médicinal:

La mésalamine

Les ingrédients non médicinaux importants:

Cire de carnauba, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique (de types A et B), 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 ni de lactose.

La présentation:

Comprimés à libération retardée et prolongée, dosés à 1200mg (1,2g).

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 un ulcère digestif (gastroduodéal);
- vous avez déjà souffert d'une inflammation du cœur (pouvant être causée par une infection);
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou allaitez votre enfant, car la mésalamine traverse la barrière placentaire pendant la grossesse et est excrétée dans le lait maternel en petites quantités;
- 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'emploi simultané de la mésalamine et de médicaments reconnus pour altérer la fonction rénale, y compris certains anti-inflammatoires et l'azathioprine, peut accroître le risque de réactions touchant les reins.

Chez les patients qui prennent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, l'emploi simultané de mésalamine peut accroître le risque d'anomalies du sang.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte:

Vous devez toujours prendre MEZAVANT tel que votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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.

[†] Aspirin est une marque de commerce déposée de The Bayer Company, Inc.

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 (>1% à <10%): maux d'estomac ou ballonnements, indigestion, gaz, vomissements, faiblesse, fièvre, douleurs aux articulations, douleurs aux muscles, douleurs au dos, éruption cutanée, 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, urticaire, fatigue (sentir une fatigue extrême), enflure du visage, 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 des cicatrices aux reins), inflammation des poumons causée par une réaction allergique.

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), réactions allergiques caractérisées par l'enflure de la langue, des lèvres et du contour des yeux, rougeur de la peau.

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	
Peu fréquent	Troubles sanguins et symptômes tels que des ecchymoses (« bleus ») de cause inexplicée, des saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), de la fièvre, un mal de gorge		√	
Peu fréquent	Pancréatite (inflammation et enflure du pancréas) et symptômes tels que des douleurs abdominales et des nausées		√	
Lors de l'emploi de médicaments semblables à MEZAVANT	Syndrome d'intolérance aiguë – 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	
Lors de l'emploi de médicaments semblables à MEZAVANT	Réaction allergique – symptômes tels qu'une enflure de la bouche ou de la gorge, des difficultés respiratoires et une éruption cutanée		√	
Effets rares signalés après la mise en marché de MEZAVANT	Hépatite (inflammation du foie) – symptômes tels qu'une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et des symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	

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	
Effets rares signalés après la mise en marché de MEZAVANT	Myocardite/péricardite (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		√	

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	
Effets rares signalés après la mise en marché de MEZAVANT	Troubles rénaux (p. ex., une inflammation et des lésions aux reins) – 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)		√	
Effets rares signalés après la mise en marché de MEZAVANT	Pneumopathie d’hyper-sensibilité (inflammation des poumons causée par une réaction allergique) – symptômes tels que de la fièvre, de la toux, des frissons et un essoufflement		√	

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.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir:
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
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^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

De plus amples renseignements sont offerts dans le site Internet <http://www.mezavant.ca>

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Shire Canada inc., au: 1-800-268-2772.

Shire Canada inc. a rédigé ce dépliant.
2250, boulevard Alfred-Nobel, bureau 500
Saint-Laurent QC H4S 2C9

*MEZAVANT est une marque déposée et employée sous licence de Guiliani International Limited.

Dernière révision: 3 mai 2011