

Monographie de produit

Pr **MESASAL**[®]

Comprimés entérosolubles
d'acide 5-aminosalicylique
à 500 mg

Anti-inflammatoire des voies intestinales basses

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Rd
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
9 février 2016

N° de contrôle : 188424

2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

MESASAL est une marque déposée de SmithKline Beecham Animal Health Company, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Monographie de produit

MESASAL[®]

(acide 5-aminosalicylique)
Comprimés entérosolubles

Pharmacologie clinique

L'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) est considéré comme le composant actif de la sulfasalazine. Son mode d'action n'a pas encore été élucidé, mais on pense qu'il produit un effet anti-inflammatoire topique en inhibant la synthèse des prostaglandines ou des leucotriènes, ou des deux.

Les comprimés MESASAL[®] sont enrobés d'une résine à base d'acrylique conçue spécialement pour libérer le 5-AAS dans l'iléon terminal et le côlon. Les études de récupération urinaire ont montré qu'une proportion de 35 % du 5-AAS est absorbée. Le 5-AAS absorbé est acétylé rapidement et excrété surtout par le rein.

Des taux plasmatiques détectables de 5-AAS ont été notés 4 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 2 comprimés à 250 mg. Les concentrations plasmatiques maximales du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS s'élevaient à 1,2 et 1,9 µg/mL respectivement, et sont survenues de 6,5 à 7 heures après l'administration. À la posologie de 500 mg 3 fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS à l'état d'équilibre ont été de 0,7 et de 1,2 µg/mL respectivement.

Les paramètres pharmacocinétiques de MESASAL[®] sont essentiellement les mêmes chez les sujets à jeun et chez ceux qui ont mangé, exception faite des concentrations plasmatiques maximales du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS qui sont retardées de 1,5 à 3 heures chez ces derniers.

Indication et utilisation clinique

Les comprimés MESASAL[®] (acide 5-aminosalicylique) sont indiqués pour le traitement des poussées de colite ulcéreuse et pour la prévention des reprises évolutives de colite ulcéreuse.

Contre-indications

MESASAL[®] (acide 5-aminosalicylique) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux salicylates ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Renseignements pharmaceutiques - Composition.

MESASAL[®] est contre-indiqué en présence de diathèse hémorragique.

MESASAL[®] est contre-indiqué chez les patients présentant des ulcères gastro-duodénaux.

MESASAL[®] est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une obstruction des voies urinaires.

MESASAL[®] est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

MESASAL[®] est contre-indiqué chez les patients accusant une atteinte rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et/ou une atteinte hépatique sévère (voir la section Mises en garde).

Mises en garde

On a fait état de cas d'insuffisance hépatique et d'élévation des enzymes hépatiques chez des patients qui présentaient une hépatopathie au moment du traitement par des médicaments renfermant de la mésalazine (5-AAS). Par conséquent, MESASAL[®] est contre-indiqué chez les patients accusant une insuffisance hépatique sévère (voir la section Contre-indications).

La prudence est de mise chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, et les produits renfermant de la mésalazine (5-AAS) ne doivent être employés que si les bienfaits escomptés l'emportent clairement sur les risques pour les patients. Il convient d'évaluer et de surveiller correctement la fonction hépatique.

La néphrite interstitielle a été signalée à la suite d'un traitement par l'acide 5-aminosalicylique. Par conséquent, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (taux sériques de créatinine) de tous les patients, y compris de ceux accusant une atteinte de la fonction rénale ou une capacité rénale altérée, ou des personnes exposées à un risque accru de dysfonctionnement rénal en raison de l'emploi de médicaments néphrotoxiques ou d'autres maladies concomitantes, avant le début du traitement. Puis, selon les antécédents de chaque patient, on surveillera la fonction rénale de façon périodique durant le traitement au long cours. En cas de détérioration importante de la fonction rénale, le traitement par l'acide 5-aminosalicylique doit être cessé rapidement. Durant les exacerbations des maladies inflammatoires de l'intestin, on doit veiller à hydrater adéquatement les patients dont la fonction rénale est altérée.

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Appareil cardiovasculaire

Des effets secondaires cardiaques, notamment des cas de péricardite et de myocardite, ont été signalés, quoique peu fréquemment, avec l'administration de préparations à base d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS).

On a également fait état de cas de péricardite constituant une manifestation d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

L'arrêt du traitement par le 5-AAS peut être justifié dans certains cas; toutefois, il est possible de reprendre le traitement sous étroite surveillance clinique si le besoin thérapeutique de 5-AAS subsiste. On doit prescrire ce médicament avec prudence à des patients présentant des troubles les prédisposant à une myocardite ou à une péricardite.

Appareil digestif

En cas de douleur épigastrique, fréquemment associée aussi aux maladies inflammatoires de l'intestin et aux traitements à base de prednisone ou de sulfasalazine (SAS), des examens doivent être effectués afin d'exclure la péricardite et la pancréatite, qui peuvent constituer des effets indésirables associés au 5-AAS ou des manifestations secondaires d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Chez les patients atteints d'une sténose du pylore, une rétention gastrique prolongée des comprimés MESASAL[®] peut retarder la libération de 5-AAS dans le côlon.

Un comprimé MESASAL[®] à 500 mg contient 2,1 mmol (49 mg) de sodium. Il faut en tenir compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium (pauvre en sel).

Fonction rénale

Des cas signalés d'insuffisance rénale, y compris de néphropathie à lésions minimales, et de néphrite interstitielle aiguë ou chronique ont été associés aux produits à base d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) et aux précurseurs de la mésalamine. Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal léger ou modéré, la prudence est de mise et MESASAL[®] ne doit être administré que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Les patients sous 5-AAS, en particulier ceux présentant une maladie rénale préexistante, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite par des analyses d'urine et des tests sur l'azote uréique sanguin et la créatinine. Une évaluation initiale et une surveillance périodique de la fonction rénale sont recommandées, étant donné que le 5-AAS est essentiellement excrété par les reins et qu'un traitement prolongé à base de 5-AAS peut endommager les reins. Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une baisse de la fonction rénale, une surveillance plus étroite de la fonction rénale peut être nécessaire chez ces patients (voir la section Contre-indications).

Sensibilité/résistance

La prudence est de rigueur lors de la première administration d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) chez les patients que l'on sait allergiques à la sulfasalazine. Ces patients doivent recevoir pour consigne d'arrêter le traitement si des signes d'éruption cutanée ou de pyrexie apparaissent. En cas de réaction allergique, il faut prendre des mesures appropriées (traitement standard).

Syndrome d'intolérance aiguë

L'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) a été associé au déclenchement d'un syndrome d'intolérance aiguë caractérisé par des crampes, une douleur abdominale aiguë et une diarrhée sanglante, et parfois de la fièvre, des maux de tête et une éruption cutanée; en cas d'apparition de ces symptômes, l'arrêt immédiat du traitement s'impose. Les antécédents d'intolérance à la sulfasalazine du patient, le cas échéant, doivent être réévalués. Si une reprise du traitement a lieu ultérieurement afin de vérifier l'hypersensibilité, elle doit être effectuée sous étroite surveillance et uniquement si le traitement est clairement nécessaire, en envisageant éventuellement de réduire la dose administrée. Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une absorption accrue de 5-AAS et de lésions concomitantes aux tubules rénaux. Il convient de surveiller de près les patients qui prennent concurremment des produits renfermant ou libérant de la mésalazine et ceux qui présentent une maladie rénale préexistante, en les soumettant à des analyses d'urine ainsi qu'au dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatinine.

Fonction sexuelle/reproduction

On a signalé une diminution de la numération des spermatozoïdes et la modification de leur mobilité lors de l'emploi de la mésalazine (5-AAS), ce qui pourrait affecter la fertilité chez l'homme. Cet effet peut être réversible à l'arrêt du traitement.

Emploi pendant la grossesse et l'allaitement

MESASAL[®] ne doit être employé pendant la grossesse uniquement si les avantages escomptés l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus. On sait que l'acide 5-aminosalicylique traverse la barrière placentaire. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes sur l'emploi de MESASAL[®] pendant la grossesse chez l'être humain.

MESASAL[®] contient du phtalate de dibutyle, un ingrédient inactif. Des études menées chez l'animal ont révélé que le phtalate de dibutyle était associé à des effets indésirables touchant le système reproducteur des mâles, à des malformations squelettiques et à une baisse de la fécondité chez les femelles et les mâles.

Chez l'être humain traité à la dose maximale recommandée des comprimés MESASAL[®], environ 13 mg de phtalate de dibutyle sont absorbés quotidiennement. Des rapports publiés d'études chez le rat indiquent que les rats mâles exposés in utero au phtalate de dibutyle (à une dose égale ou supérieure à 100 mg/kg/jour, soit environ 64 fois la dose administrée chez l'être humain en fonction d'un poids corporel de 50 kg), présentent des aberrations du système reproducteur compatibles avec une perturbation du développement dépendant des androgènes. On ne connaît pas la portée clinique de cette observation faite chez le rat. Chez les animaux traités à des doses encore plus élevées (500 mg/kg/jour ou plus, soit environ 320 fois la dose administrée chez l'être humain), d'autres effets sont observés, y compris la cryptorchidie, l'hypospadias, l'atrophie ou l'agénésie des annexes sexuelles, les lésions testiculaires, la diminution de la production quotidienne de sperme, la rétention permanente des mamelons et la diminution de la distance ano-génitale. On n'a pas relevé d'effets chez les rats femelles. Chez les rates gravides, l'administration de doses élevées de phtalate de dibutyle a été associée à des fréquences accrues d'anomalies du développement chez les petits, par exemple la fente palatine (dose égale ou supérieure à 630 mg/kg/jour, soit environ 404 fois la dose administrée chez l'être humain) et les anomalies squelettiques (dose égale ou supérieure à 750 mg/kg/jour, soit environ 480 fois la dose administrée chez l'être humain).

Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du médicament pendant l'allaitement.

Selon les données dont on dispose sur l'allaitement chez l'être humain, le lait maternel est une source éventuelle d'exposition aux esters du phtalate, y compris le phtalate de dibutyle. La portée clinique de cette observation n'a pas été déterminée.

La mésalamine et son principal métabolite, le N-acétyl-5-AAS, sont excrétés dans le lait maternel. La concentration de mésalamine est nettement inférieure à celle observée dans le sang maternel, mais le métabolite N-acétyl-5-AAS apparaît à des concentrations semblables dans le lait et dans le sang. La prudence s'impose et MESASAL[®] ne doit être employé chez les femmes qui allaitent uniquement si les bienfaits escomptés du médicament l'emportent sur les risques possibles.

Lorsque la mésalamine est utilisée chez les femmes qui allaitent, il convient de surveiller les nourrissons à la recherche de modifications de la consistance des selles, car des réactions d'hypersensibilité se manifestant sous la forme de diarrhée chez des nourrissons ont été signalées.

Enfants

On possède une expérience limitée quant à l'emploi de ce médicament chez l'enfant; il convient d'évaluer les avantages possibles par rapport aux risques chez cette population de patients. MESASAL[®] ne doit pas être administré à des nourrissons ou à des tout-petits âgés de moins de 24 mois (voir la section Contre-indications).

Personnes âgées

Les études cliniques sur la mésalamine ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour établir si ces derniers répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres données cliniques n'ont pas révélé de différences entre les sujets âgés et plus jeunes sur le plan de la réponse au traitement. En général, on doit faire preuve de prudence au moment de déterminer la dose pour un patient âgé, habituellement en amorçant le traitement à la plus faible dose de l'éventail posologique, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies ou de traitements concomitants dans ce groupe d'âge.

L'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) étant éliminé en bonne partie par les reins, il se peut que le risque de réactions toxiques à ce médicament soit plus élevé chez les patients

présentant une insuffisance rénale. Comme les personnes âgées risquent davantage de présenter une fonction rénale réduite, il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Précautions

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de MESASAL[®] et d'une sulfonylurée commande la prudence, puisque l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées peut être intensifié. Une interaction avec les coumariniques, le probénécide, la sulfapyrazone, la spironolactone, le furosémide et la rifampicine ne peut pas être exclue. MESASAL[®] peut retarder l'excrétion du méthotrexate. Une potentialisation des effets indésirables des glucocorticoïdes sur l'estomac est possible. L'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) peut également provoquer une augmentation de la toxicité rénale et hématologique du méthotrexate par effet additif et en raison de la diminution de l'absorption d'acide folique.

Au cours d'un traitement prolongé, on doit analyser périodiquement l'urine. La prudence est de rigueur lors de la mise en route du traitement chez les patients que l'on sait allergiques à la sulfasalazine.

Des données *in vitro* montrent que la mésalazine (5-AAS) est un faible inhibiteur de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT), qui métabolise l'azathioprine. L'intensification de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine peut se produire en de rares occasions chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la mésalazine (5-AAS). Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicylates (y compris la mésalamine) peut accroître le risque de leucopénie. Une augmentation des concentrations du nucléotide 6-thioguanine (6-TGN) dans le sang total a été signalée, bien que le mécanisme de cette interaction demeure incertain.

Une interaction théorique des salicylates avec le vaccin contre la varicelle pourrait augmenter le risque de syndrome de Reye; par conséquent, l'administration de salicylates (y compris la mésalamine) est déconseillée pendant six semaines après l'immunisation contre la varicelle.

Les interactions avec des aliments ou avec des herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

On a observé plusieurs cas d'interférence possible avec le dosage, au moyen de la chromatographie en phase liquide, de la normétanéphrine urinaire entraînant un résultat faussement positif chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine/mésalazine.

Effets indésirables

Aperçu

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez un sous-groupe de patients que l'on savait allergiques à la sulfasalazine, y compris éruptions cutanées, pyrexie et étourdissements. Les réactions sont survenues au début du traitement et se sont résorbées rapidement à l'arrêt de celui-ci.

D'autres manifestations d'hypersensibilité observées avec le 5-AAS sont la pancréatite aiguë, l'hépatite, la péricardite, la néphrite interstitielle, la pneumonie interstitielle et l'épanchement pleural. On a également fait état de cas de pneumonie interstitielle, de pancréatite et de péricardite constituant des manifestations d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Comme avec tous les produits à base d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS), des exacerbations de la colite ulcéreuse caractérisées par des crampes, une douleur abdominale aiguë et une diarrhée ont été signalées avec le 5-AAS. Parmi les autres effets secondaires signalés figurent les céphalées, les étourdissements, l'insomnie, les flatulences, les nausées, la myocardite et la perte de cheveux. La documentation scientifique fait état d'anémie aplasique avec des préparations non précisées de mésalamine.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Dans des essais cliniques contrôlés réalisés chez 395 sujets ayant reçu du 5-AAS, les effets indésirables suivants ont été signalés : céphalées (3,0 %), nausées (2,0 %),

douleurs abdominales (1,5 %) et diarrhée (1,5 %). Des éruptions cutanées (y compris le prurit et l'urticaire) ont également été observées.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

On peut s'attendre à ce que d'autres effets indésirables courants des salicylates, comme des anomalies passagères des résultats des explorations fonctionnelles hépatiques ou des réactions d'hypersensibilité, y compris des altérations pulmonaires et cardiaques, se produisent en de rares occasions. Quelques cas de pancréatite, de néphrite interstitielle aiguë et chronique et de péricardite associées au 5-AAS ont été signalés spontanément. L'exacerbation des symptômes de colite a été signalée très rarement. Quelques rares cas de diminution de la numération des spermatozoïdes, d'altération de la mobilité des spermatozoïdes, de neuropathie, d'hépatite ainsi que de modification des numérations globulaires périphériques, sous forme de leucopénie, de neutropénie, de thrombocytopénie et d'anémie aplasique, ont été rapportés. On a aussi fait état d'agranulocytose, de réaction anaphylactique, de réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS) et de syndrome de Stevens-Johnson.

Surdosage : symptômes et traitement

Pour traiter un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose pas de données cliniques sur le surdosage de l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS, ou mésalamine). Toutefois, la mésalamine étant un aminosalicylate, les symptômes d'un surdosage peuvent ressembler aux symptômes d'un surdosage de salicylate; par conséquent, les mesures employées pour traiter un surdosage de salicylate peuvent être appliquées en cas de surdosage de mésalamine. Normalement, l'absorption locale de la mésalamine par le côlon est limitée.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, et le traitement est symptomatique et de soutien.

Posologie et administration

Que MESASAL[®] (acide 5-aminosalicylique) serve à traiter une poussée inflammatoire ou soit administré dans le cadre d'un traitement d'entretien au long cours, il faut que le patient le prenne régulièrement et sans faute pour favoriser le succès thérapeutique.

Même si un soulagement symptomatique peut être noté après seulement 3 à 21 jours de traitement, on doit poursuivre l'administration du médicament tant que les données cliniques le justifient.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

Adultes

Avaler les comprimés MESASAL[®] entiers avant les repas, avec beaucoup de liquide.

Pour le traitement des poussées de colite ulcéreuse : de 1,5 g à 3 g par jour en doses fractionnées.

Pour la prévention des reprises évolutives de colite ulcéreuse : 1,5 g par jour en doses fractionnées.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, on doit lui dire de la prendre dès qu'il constate son oubli. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le patient doit omettre la dose oubliée, attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas prendre deux doses à la fois.

Entreposage

MESASAL[®] doit être conservé à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C) et gardé hors de la portée des enfants.

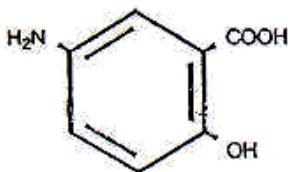
Renseignements pharmaceutiques

Principe actif

Dénomination commune : mésalazine

Dénomination chimique : acide 5-aminosalicylique (5-AAS)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_7H_7NO_3$

Poids moléculaire : 153,14

Description : L'acide 5-aminosalicylique est une poudre fine, de couleur blanche à rouge rosé, à l'odeur caractéristique. Il est légèrement hydrosoluble (1,4 g/L à 37 °C, pH de 7,5) et soluble dans une solution de NaOH à 10 %.

Composition

Les comprimés entérosolubles, ovales, rouge orangé renferment comme ingrédient médicamenteux 500 mg d'acide 5-aminosalicylique, et les ingrédients non médicinaux suivants : carbonate de sodium, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycine, oxyde de fer (jaune), oxyde de fer (rouge), phtalate de dibutyle, polyéthylène glycol 6000, povidone, silice, stéarate de calcium et talc. Les comprimés MESASAL[®] sont recouverts d'un enrobage acrylique pour prévenir la libération du 5-AAS tant qu'ils n'atteignent pas l'iléon terminal et le côlon proximal.

Présentation

Les comprimés entérosolubles MESASAL[®] à 500 mg sont offerts en flacons en polyéthylène de 100.

Pharmacologie

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire, d'étiologie inconnue, de la partie inférieure de l'intestin.

Il a été établi que le 5-AAS est le composant thérapeutiquement actif de la sulfasalazine, qu'on utilise dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin depuis 40 ans.

Le mode d'action du 5-AAS dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin reste à préciser. Comme ces maladies sont d'une nature inflammatoire chronique, on a cherché à comprendre comment le 5-AAS pourrait modifier des aspects de l'inflammation chronique. On a réalisé des études pour évaluer, notamment, l'effet du 5-AAS sur le métabolisme de l'acide arachidonique par a) la voie de la cyclo-oxygénase, b) la voie de la lipoxygénase, et c) la neutralisation des radicaux libres d'oxygène.

Effet sur la voie de la cyclo-oxygénase

Des études ont montré que les patients souffrant de colite ulcéreuse évolutive présentent des concentrations plus élevées de prostaglandines dans les selles, le sang veineux colorectal, l'urine et les cultures de biopsies de la muqueuse rectale que les sujets normaux. On ignore, par contre, si ces changements sont la cause ou le résultat de la maladie inflammatoire dans la partie basse de l'intestin. Des essais ont révélé que la sulfasalazine, l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) et le N-acétyl-5-AAS (métabolite du 5-AAS) inhibent la synthèse des prostaglandines *in vitro* en inhibant la prostaglandine-synthétase (cyclo-oxygénase). *In vitro*, la conversion, par la sulfasalazine, d'une sécrétion nette en une absorption nette de sodium et d'eau dans le côlon atteint pourrait dépendre d'un effet sur la production locale de prostaglandines, quoique de récents résultats laissent supposer un mécanisme indépendant. Il semble donc y avoir lieu d'attribuer l'efficacité du 5-AAS dans les cas de maladies inflammatoires de l'intestin à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette explication est partiellement infirmée par l'inefficacité d'autres inhibiteurs connus de la cyclo-oxygénase (comme l'indométhacine, les salicylates de sodium et le flurbiprofène) dans le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn évolutives.

Effet sur la voie de la lipoxygénase

La sulfasalazine et la sulfapyridine inhibent la migration aléatoire des granulocytes de même que la production de superoxyde-dismutase par ces granulocytes. Le 5-AAS et la sulfapyridine inhibent la cytotoxicité et l'iodation régies par la myéloperoxydase. Ces effets sur les granulocytes mettent peut-être en jeu une inhibition de la voie de la lipoxygénase. De plus, par cette voie, la sulfasalazine et le 5-AAS freinent la synthèse d'un des leucotriènes qui attirent les cellules inflammatoires aux foyers de l'inflammation. Ces effets expliquent peut-être certains des effets anti-inflammatoires du 5-AAS et de la sulfasalazine sur les maladies inflammatoires de l'intestin.

Inhibition de l'activité des radicaux libres d'oxygène

Des données plus récentes corroborent un mode d'action basé sur l'inhibition des radicaux libres d'oxygène par le 5-AAS. Comme donneur de protons, le 5-AAS a une puissance proche de celle de l'acide nordihydroguaiarétique, antioxydant biologique. D'autres chercheurs laissent entendre que le « 5-AAS pourrait briser la réaction en chaîne des radicaux libres amorcée et maintenue par les phagocytes activés, et ainsi arrêter la destruction tissulaire qui se perpétuerait autrement ». Comme inhibiteur puissant de l'activité des radicaux libres, le 5-AAS se distingue de la SASP, de la sulfapyridine, du N-acétyl-5-AAS et d'autres salicylates.

Pharmacocinétique

L'enrobage entérosoluble des comprimés MESASAL[®] est conçu pour que les comprimés restent intacts dans l'estomac et l'intestin grêle proximal. La libération du 5-AAS dans l'intestin grêle distal lui permet de commencer à produire son effet thérapeutique dans l'iléon terminal et de continuer à agir dans l'ensemble du côlon.

Chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin et recevant MESASAL[®] (acide 5-aminosalicylique) par voie orale à raison de 500 mg 3 fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS (son principal métabolite) à l'état d'équilibre atteignaient respectivement 0,7 et 1,2 µg/mL en moyenne. À la posologie de 250 mg 3 fois par jour, les concentrations du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS à l'état d'équilibre s'élevaient à 0,4 et 1,0 µg/mL respectivement.

L'administration de 4 doses uniques de MESASAL[®] à 500 mg à des volontaires sains à intervalles d'au moins une semaine a entraîné essentiellement les mêmes données pharmacocinétiques, que les volontaires soient à jeun ou nourris. En général, les concentrations maximales du médicament et du métabolite étaient obtenues environ 6,5 à 7 heures après l'administration du médicament. La récupération urinaire (35 % chez les sujets à jeun ou nourris) et fécale (26,5 % chez les sujets à jeun et 34 % chez les sujets nourris) du 5-AAS a indiqué que ce dernier peut produire aussi bien une action générale qu'une action locale. Chez les groupes nourris, les concentrations plasmatiques maximales du 5-AAS et du N-acétyl-5-AAS étaient retardées de 1,5 à 3 heures. Dans la même étude, l'administration d'un suppositoire MESASAL[®] à 500 mg a donné lieu à une récupération urinaire médiane s'élevant à 10,8 %.

Chez le rat, le 5-AAS est absorbé rapidement au niveau du tube digestif haut et il est métabolisé dans le tube digestif et dans le foie en N-acétyl-5-AAS. La majeure partie du médicament absorbé est excrétée par le rein sous forme de N-acétyl-5-AAS et une petite quantité est excrétée dans la bile.

Chez l'être humain, le 5-AAS est éliminé principalement sous forme de N-acétyl-5-AAS, qui est excrété dans l'urine. L'acétylation du 5-AAS a lieu dans le foie et dans la paroi du côlon, que le sujet soit un acétyleur lent ou rapide. Même si le processus d'acétylation a semblé être saturable dans une étude (la demi-vie plasmatique du médicament inchangé est passée de 0,6 à 1,4 heure), la concentration plasmatique du 5-AAS à l'état d'équilibre et l'aire sous la courbe ont varié de façon linéaire avec la dose (250 mg ou 500 mg 3 fois par jour).

Biodisponibilité

L'enrobage entérosoluble des comprimés MESASAL[®] (acide 5-aminosalicylique) ne permet la libération du 5-AAS que si le pH est supérieur à 6. Dans une étude croisée visant à déterminer les caractéristiques du transit digestif et de la désintégration des comprimés chez 8 sujets en santé, chaque volontaire faisant l'objet de l'étude à jeun et après un repas, les comprimés ont eu tendance à se désintégrer environ 5 heures après avoir quitté l'estomac. L'enrobage entérosoluble n'a pas semblé être influencé par le temps de rétention dans l'estomac. Le lieu de désintégration semble être influencé par la vitesse du transit intestinal et le pH. Chez trois sujets sur les quatre dont le transit

intestinal était le plus lent, la désintégration s'est produite dans l'iléon. Dans huit cas (50 %), elle a eu lieu dans le côlon ascendant. Dans trois cas, elle s'est produite au-delà du côlon ascendant. Dans les deux derniers cas, on n'a pu déterminer précisément le lieu de désintégration.

Dans une étude réalisée chez 13 patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin (6 souffrant de colite ulcéreuse, dont 1 avec colectomie totale; 7 atteints de la maladie de Crohn, dont 2 avec hémicolectomie droite), les comprimés se sont désintégrés en moyenne 3,2 heures après avoir quitté l'estomac. Chez 9 sujets sur les 11 dont le moment de désintégration a pu être déterminé avec précision, la désintégration s'est produite moins d'une heure avant ou après le temps moyen. Le comprimé s'est désintégré au complet dans l'intestin grêle chez plus de 60 % des sujets. Par la suite, les fines particules du comprimé se sont dispersées et sont restées dans le côlon pendant plusieurs heures.

Toxicologie

Chez l'animal

Chez le rat et la souris, l'intoxication aiguë au 5-AAS est caractérisée par la sédation, la dysphagie, la perte de poids et la pigmentation de l'urine. Les études de toxicité subaiguë et chronique menées chez le rat et le chien ont confirmé que le rein est l'organe cible de la toxicité du médicament. L'administration orale de 5-AAS à des rats, à raison de 40, 160 et 640 mg/kg/jour pendant des périodes pouvant atteindre 13 semaines, a montré que la posologie de 40 mg/kg/jour constituait une dose sans effet chez les mâles et les femelles. Des atteintes rénales ont été notées aux posologies supérieures. Une étude sur un traitement par voie orale de 26 semaines dans des groupes de 20 rats mâles et de 20 rats femelles a montré que le 5-AAS produisait une atteinte rénale à la posologie de 320 mg/kg/jour. Cette atteinte rénale était reflétée par la nécrose médullaire rénale, la basophilie tubulaire, l'infiltration de cellules mononucléaires, l'augmentation du poids des reins, une augmentation significative de la consommation d'eau et une fréquence accrue d'hématurie et d'hémoglobinurie. Par contre, aucun changement indésirable n'a été observé aux posologies de 80 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour.

Dans une autre étude réalisée chez le rat, l'administration par voie orale de 5-AAS à des posologies pouvant atteindre 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines n'a pas produit de néphrotoxicité.

Chez l'humain

La dose administrée chez l'humain (environ 20 mg/kg) est inférieure à la dose entraînant des lésions rénales chez l'animal. On n'a constaté aucun signe d'atteinte rénale dans les études cliniques.

Dans une étude de huit semaines portant sur la toxicité orale, 5 groupes de 16 souris (8 par sexe) ont reçu MESASAL[®] à raison de 0, 200, 400, 700 et 1 000 mg/kg avec leurs aliments. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans ces groupes. Dans une étude de douze mois sur la toxicité orale, 4 groupes de 12 chiens beagles (6 par sexe) ont reçu MESASAL[®] à raison de 0, 40, 60 et 100 mg/kg/jour avec leurs aliments. Dans cette étude, la dose de 40 mg/kg n'a indéniablement pas produit de changements rénaux (dose sans effet), tandis que celles de 60 et 100 mg/kg étaient néphrotoxiques.

Références ou bibliographie sommaire

- 1 Ahnfelt-Ronne I, Nielsen OH. The antiinflammatory moiety of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, is a radical scavenger. *Agents Actions* 1987; 21(1-2):191-194.
- 2 American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-89.
- 3 Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* 2010; 304:1898-1901.
- 4 Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR. Actions of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid as reactive oxygen scavengers in the suppression of bile acid-induced increases in colonic epithelial cell loss and proliferative activity. *Gastroenterology* 1987; 92(6):1998-2008.
- 5 Del Soldato P, Campieri M, Brignola C, Bazzocchi G, Gionchetti P, Lanfranchi GA *et al.* A possible mechanism of action of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel diseases: interaction with oxygen free radicals. *Gastroenterology* 1985; 89(5):1215-1216.
- 6 Hardy JG, Healey JN, Lee SW, Reynolds JR. Gastrointestinal transit of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1(3):209-216.
- 7 Hardy JG, Healey JN, Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1(4):273-280.
- 8 Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1393-9.
- 9 Ito T, Imai T, Kikumori T, Shibata A, Horiba T, Kobayashi H, Sawaki M, Watanabe R, Nakao A, Kiuchi T. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result. *Surg. Today* (2006) 36: 961-965.
- 10 May B. Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Diseases. A Study of Mesalazine Under Conditions of Practice with More Than 1700 Patients. *Munch Med Wochenschr* 1987; 129(43):786-789.
- 11 MICROMEDEX[®] : Mesalazine. DRUGDEX[®] Evaluations. Avril 2010.
- 12 Modigliani R, Rambaud JC. [New salazosulfapyridine derivatives. Progress in the treatment of chronic inflammatory diseases of the intestines?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11(4):325-332.

- 13 Molin L, Stendahl O. The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis. *Acta Med Scand* 1979; 206(6):451-457.
- 14 Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1(8634):383.
- 15 Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J, Ahnfelt-Ronne I. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1987; 32(6):577-582.
- 16 Peskar BM, Dreyling KW, May B, Schaarschmidt K, Goebell H. Possible mode of action of 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1987; 32(12 Suppl):51S-56S.
- 17 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666):82-86.
- 18 Rampton DS, Sladen GE. The effect of sulphasalazine withdrawal on rectal mucosal function and prostaglandin E2 release in inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(1):157-159.
- 19 Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. International Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3(2):183-191.
- 20 Monographie de SALOFALK® (suppositoires de mésalamine), Aptalis Pharma Canada Inc., 2014.
- 21 Turunen U, Elomaa I, Anttila VJ, Seppala K. Mesalazine tolerance in patients with inflammatory bowel disease and previous intolerance or allergy to sulphasalazine or sulphonamides. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(7):798-802.
- 22 Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Rheumatology News* 5[8], 11. 2006.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOmmATEUR

Pr **MESASAL[®]**
Comprimés entérosolubles
d'acide 5-aminosalicylique
à 500 mg

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MESASAL[®]. 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 MESASAL[®] contiennent de l'acide 5-aminosalicylique (également appelé 5-AAS), qui est utilisé pour le traitement des poussées de colite ulcéreuse (inflammation du côlon) et pour la prévention des reprises évolutives (rechutes) de colite ulcéreuse.

Les effets de ce médicament :

On pense que MESASAL[®] bloque la production et l'action de certaines substances (appelées prostaglandines et/ou leucotriènes) qui contribuent à produire l'inflammation. En réduisant l'inflammation, on atténue les symptômes de la colite. Grâce à son enrobage spécial, le comprimé MESASAL[®] demeure intact durant son passage dans l'estomac et la partie supérieure du petit intestin. Ce n'est qu'après avoir atteint la partie du corps devant être traitée qu'il libère son ingrédient médicamenteux.

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

Ne prenez pas MESASAL[®] :

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou de son contenant (voir **Les ingrédients non médicinaux**);
- si vous êtes allergique aux médicaments faisant partie de la famille des salicylates;
- si vous présentez une susceptibilité inhabituelle aux saignements (diathèse hémorragique);
- si vous avez des problèmes de foie sévères;
- si vous avez des problèmes de rein sévères;
- si vous avez des ulcères à l'estomac ou à l'intestin;
- si vous avez une obstruction des voies urinaires.
- MESASAL[®] ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

L'ingrédient médicamenteux est :

La mésalazine (également appelée mésalamine, acide 5-aminosalicylique ou 5-AAS).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Carbonate de sodium, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycine, oxyde de fer (jaune), oxyde de fer (rouge), phtalate de dibutyle, polyéthylène glycol 6000, povidone, silice, stéarate de calcium et talc.

La présentation :

Les comprimés entérosolubles MESASAL[®] à 500 mg sont de forme ovale et de couleur rouge orangé. Ils sont offerts en flacons en polyéthylène de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MESASAL[®] si :

- vous avez déjà présenté une allergie (réaction d'hypersensibilité) à la sulfasalazine (un ingrédient que renferment d'autres médicaments utilisés pour traiter la colite ulcéreuse);
- vous avez des problèmes de foie de gravité légère ou modérée;
- vous avez des problèmes de rein de gravité légère ou modérée. On recommande à tous les patients de faire vérifier leur fonction rénale avant le début du traitement;
- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, car le 5-AAS traverse la barrière placentaire pendant la grossesse et atteint le fœtus. Consultez votre médecin pour savoir si vous devriez prendre MESASAL[®] pendant la grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter, parce que le 5-AAS est excrété dans le lait maternel. Le phtalate de dibutyle, un ingrédient inactif contenu dans l'enrobage entérosoluble des comprimés MESASAL[®], est aussi excrété dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin pour savoir si vous devriez ou non allaiter lorsque vous prenez MESASAL[®];
- vous avez des troubles de saignement ou de coagulation;
- vous souffrez de sténose du pylore (rétrécissement de l'ouverture entre l'estomac et le petit intestin);
- vous suivez une diète visant à limiter votre consommation de sodium. Un comprimé MESASAL[®] contient 49 mg de sodium.

Femmes qui allaitent

Si vous allaitez pendant que vous prenez MESASAL[®], surveillez votre nourrisson à la recherche de signes d'effets secondaires possibles tels que la diarrhée et un changement de la consistance des selles. Le cas échéant, arrêtez de prendre MESASAL[®] et communiquez avec votre médecin.

Utilisation chez les enfants

On possède une expérience limitée quant à l'emploi de MESASAL[®] chez l'enfant. Votre médecin évaluera les avantages possibles du traitement par rapport aux risques encourus.

Fonction sexuelle et reproduction

On a signalé une diminution du nombre de spermatozoïdes et une modification de leur mobilité lors de l'emploi de la mésalazine (5-AAS), l'ingrédient médicamenteux contenu dans MESASAL[®], ce qui pourrait affecter la fertilité chez l'homme. Cet effet peut être réversible à l'arrêt du traitement.

Syndrome d'intolérance aiguë

L'utilisation de l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) peut entraîner un syndrome d'intolérance aiguë. Si vous présentez des symptômes tels que des crampes, une douleur sévère à l'estomac, une diarrhée sanglante, de la fièvre, des maux de tête et une éruption cutanée, cessez de prendre MESASAL[®] et communiquez avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez des médicaments contre le diabète (sulfonylurées), dites-le à votre médecin.

Il existe également un risque d'interactions entre MESASAL[®] et les médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (probenécide, sulfapyrazone), les antihypertenseurs (spironolactone, furosémide), les anticoagulants (coumariniques) et l'antibiotique rifampicine. MESASAL[®] peut retarder l'excrétion du méthotrexate. MESASAL[®] ne doit pas être utilisé pendant 6 semaines après la vaccination contre la varicelle.

Chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, la prise simultanée de 5-AAS peut augmenter la possibilité d'une anomalie des cellules sanguines.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

On a observé plusieurs cas d'interférence possible avec la mesure de la normétanéphrine urinaire entraînant un résultat faussement positif chez des patients exposés à la mésalazine (acide 5-aminosalicylique, mésalamine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pour que le traitement réussisse, il faut que le patient prenne MESASAL[®] avec constance et de manière conforme aux directives du médecin. Bien qu'on observe parfois une atténuation des symptômes après 3 à 21 jours de traitement seulement, la prise du médicament doit se poursuivre conformément aux directives du médecin.

Dose chez les adultes :

Les comprimés MESASAL[®] doivent être avalés entiers avant les repas, avec beaucoup de liquide.

Pour le traitement des poussées de colite ulcéreuse : de 1,5 g à 3 g par jour en doses fractionnées.

Pour la prévention des reprises évolutives de colite ulcéreuse : 1,5 g par jour en doses fractionnées.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, omettez la dose oubliée, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, MESASAL[®] peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires ayant le plus souvent été observés sont les maux de tête, les nausées, les douleurs abdominales et la diarrhée.

Des éruptions cutanées, y compris les démangeaisons de la peau (prurit) et l'urticaire, des étourdissements, une incapacité à dormir (insomnie), des gaz (flatulences) et une perte de cheveux ont également été signalés.

Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas chez des patients traités par la mésalazine :

- Inflammation du pancréas
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement)
- Diminution du nombre de spermatozoïdes et modification de leur motilité
- Anomalies touchant le nombre de cellules sanguines

Des réactions allergiques ont été rapportées en association avec MESASAL[®], comme elles l'ont été avec les médicaments semblables à celui-ci. Ces réactions comprenaient la fièvre, la somnolence ou la fatigue, les maux ou les douleurs articulaires, l'inflammation des poumons et l'inflammation du muscle cardiaque et de l'enveloppe du cœur.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si MESASAL® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Problèmes de foie s'accompagnant de symptômes tels que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, et la perte d'appétit		✓	
Rare	Problèmes de rein s'accompagnant de symptômes tels que l'augmentation ou la diminution de la quantité d'urine produite, la présence de sang dans l'urine, le gain de poids et l'enflure des extrémités (mains, pieds)		✓	
Très rare	Aggravation des symptômes de la colite ulcéreuse, tels que crampes, douleur, diarrhée		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Inconnu	Réactions allergiques pouvant s'accompagner de symptômes tels que l'urticaire, l'éruption cutanée, l'enflure du visage, des yeux, de la bouche et/ou de la gorge et la difficulté à respirer			✓
Inconnu	Enflure de la peau ou éruption cutanée grave prenant la forme de vésicules sévères sur la peau et les muqueuses			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MESASAL® doit être conservé à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C) et gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS
SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois 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 l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
- en le postant au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 9 février 2016

MESASAL est une marque déposée de SmithKline Beecham Animal Health Company, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.