

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s



Mésalamine

Comprimés (à libération retardée et prolongée), dosés à 1,2 g, pour voie orale

Agent anti-inflammatoire intestinal

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaïde Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
2007-07-13

Date de révision :
2025-12-11

Numéro de contrôle : 297933

MEZAVANT^{MD} et le logo MEZAVANT^{MD} sont des marques de commerce déposées de Nogra Pharma Limited, utilisées sous licence.
MMX^{MD} est une marque de commerce déposée de Cosmo Technologies, Ltd. utilisée sous licence.
TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système nerveux

2025-12

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 Contre-indications.....	4
4 Posologie et administration.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 Surdose	6
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	6
7 Mises en garde et précautions	7
Généralités	7
Cancérogenèse et génotoxicité	7
Appareil cardiovasculaire.....	7
Appareil digestif.....	7
Système sanguin et lymphatique.....	8
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	8
Système nerveux	8
Fonction rénale.....	8
Appareil respiratoire.....	8
Appareil cutané	9

7.1	Populations particulières	9
7.1.1	Grossesse	9
7.1.2	Allaitement	9
7.1.3	Enfants et adolescents	9
7.1.4	Personnes âgées	10
8	Effets indésirables	10
8.1	Aperçu des effets indésirables	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9	Interactions médicamenteuses	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3	Interactions médicament-comportement	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16
10	Pharmacologie clinique	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	16
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	20
Partie 2 : Renseignements scientifiques		21
13	Renseignements pharmaceutiques	21
14	Études cliniques	21
14.1	Études cliniques par indication	21
15	Microbiologie	29
16	Toxicologie non clinique	29
Renseignements destinés aux patient·e·s		31

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

MEZAVANT^{MD} (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.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les essais cliniques ayant porté sur l'emploi de MEZAVANT ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez les patients âgés diffère de celle observée chez les patients plus jeunes. Les données de l'étude de pharmacocinétique indiquent que l'exposition générale à la mésalazine et à son métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, chez les sujets d'âge avancé est jusqu'à 2 fois plus élevée que chez les sujets adultes âgés de 18 à 35 ans. 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 [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

2 Contre-indications

MEZAVANT est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité aux salicylates (notamment la mésalamine), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et [ou] d'insuffisance hépatique grave (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- L'administration d'une dose unique de 4,8 g de MEZAVANT à des volontaires sains avec un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition générale à la mésalamine, par rapport à l'administration de cette dose à des sujets à jeun; il faut tenir compte de cette observation lorsqu'on prescrit MEZAVANT à des patients susceptibles de prendre des repas à forte teneur en gras. Cependant, MEZAVANT a été administré avec des aliments, dans le cadre d'une diète non restrictive, lors des études pivots de phase III (voir les sections [9.5 Interactions médicamenteuses](#), [Interactions médicament-aliment](#) et

[10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Absorption\).](#)

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. L'emploi en pareil contexte incite à la prudence, et il est recommandé de faire subir une évaluation de la fonction rénale à tous les patients avant d'amorcer le traitement, puis de façon périodique par la suite (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

MEZAVANT doit être administré 1 fois par jour, par voie orale, avec des aliments.

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 1,2 g, à prendre 1 fois par jour, pour une dose quotidienne totale de 2,4 à 4,8 g.

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

Comme les comprimés doivent être avalés entiers, on doit tenir compte de la capacité du patient à prendre le comprimé intact.

Enfants :

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

Personnes âgées :

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. 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 (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#), [7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

4.4 Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec du liquide. Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés, et il faut prendre 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.

4.5 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.

5 Surdose

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

L'administration d'un traitement classique des intoxications par les salicylates peut s'avérer bénéfique en cas de surdosage aigu par la mésalamine. 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé (à libération retardée et prolongée) dosé à 1,2 g	Acide stéarique, carboxyméthylcellulose sodique, cire de carnauba, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), dioxyde de titane (E171), glycolate d'amidon sodique (de type A), oxyde de fer rouge (E172), polyéthylèneglycol (macrogol) 6000, silice (colloïdale hydratée), stéarate de magnésium et talc

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

Le comprimé MEZAVANT à libération retardée et prolongée renferme un noyau de 1200 mg de mésalamine (acide 5-aminosalicylique [5-AAS]) présenté dans une matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles. Le comprimé est enrobé d'un film gastrorésistant constitué de copolymères associant de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:1) et de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:2) (système multi-matrice [technologie MMX^{MD}]), conçu pour retarder la libération initiale de mésalamine jusqu'à ce que le pH atteigne à peu près 7 ou plus, normalement dans l'iléum terminal. Une libération constante et soutenue a été observée à un pH allant de 6,8 à 7,2. Ensemble, la matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles (système multi-matrice [technologie

MMX^{MD}]) et le film gastrorésistant facilitent la libération retardée et prolongée de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon, tout en limitant l'absorption générale.

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

MEZAVANT est offert en flacon opaque de polyéthylène haute densité (HDPE), muni d'un bouchon protège enfants, contenant 120 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. La prudence est de mise (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Cancérogenèse et génotoxicité

Il est ressorti des études précliniques de cancérogénicité et de mutagénicité que la mésalamine n'est pas tumorigène; par ailleurs, aucun signe de mutagénicité n'a été relevé (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Appareil 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.

Appareil digestif

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

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

Syndrome d'intolérance aiguë : voir la section [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#) ci-dessus.

Système sanguin et lymphatique

De rares cas de dyscrasies sanguines graves (y compris de myélosuppression) ont été signalés au terme d'un traitement par la mésalamine. Le risque s'accroît davantage lors de l'administration concomitante de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine (voir la section [9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament](#)). La survenue inexplicable de saignements, d'écchymoses, de purpura, d'anémie, de fièvre ou d'un mal de gorge commande une investigation hématologique. Si l'on soupçonne une dyscrasie, il faut mettre fin au traitement avec la mésalamine.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des cas d'insuffisance hépatique et d'élévation des taux des enzymes hépatiques ont été rapportés chez des patients déjà aux prises avec une atteinte du foie, lors d'un traitement par la mésalamine. La mésalamine est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir la section [2 Contre-indications](#)). L'administration de mésalamine en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée ne doit se faire que si les bienfaits attendus l'emportent clairement sur les risques, et avec prudence. L'évaluation et la surveillance adéquates de la fonction hépatique sont de mise.

Système nerveux

Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumeur cérébrale) ont été signalés chez des patients recevant de la mésalazine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment les céphalées sévères ou récurrentes, les troubles de la vision ou les acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt du traitement par la mésalazine doit être envisagé.

Fonction rénale

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

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

La mésalamine est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale grave (voir la section [2 Contre-indications](#)). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée, on doit faire preuve de circonspection et ne prescrire de produits renfermant de la mésalamine que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. On recommande également de faire subir une évaluation de la fonction rénale à tous les patients avant d'amorcer le traitement, et de façon périodique par la suite, selon le jugement clinique et en tenant compte de l'état de la fonction rénale au départ (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il faut mettre fin au traitement si la fonction rénale se détériore.

Appareil respiratoire

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

Appareil cutané

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

Hypersensibilité :

L'utilisation de la mésalazine a été associée aux réactions cutanées graves et menaçant le pronostic vital suivantes :

- Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
- Réactions indésirables cutanées graves
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique (NET).

Au moment de prescrire le médicament, il faut apprendre aux patients à reconnaître les signes et les symptômes du syndrome de Stevens-Johnson, de la NET et du syndrome DRESS et leur conseiller de surveiller attentivement l'apparition de toute réaction cutanée. Il convient d'interrompre l'administration de mésalazine dès l'apparition des premiers signes ou symptômes de réactions indésirables cutanées graves ou de tout autre signe d'hypersensibilité, puis d'envisager une évaluation supplémentaire.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et rigoureuse sur la mésalamine n'a été menée chez la femme enceinte. Il est établi que la mésalamine traverse la barrière placentaire. On a signalé des cas de travail prématûré, des anomalies congénitales et d'autres manifestations indésirables liées à la grossesse (y compris des manifestations graves comme l'ectrodactylie, l'oligohydramnios, le syndrome néphrotique congénital et la tachycardie fœtale) chez des bébés nés de mères ayant pris de la mésalamine durant la grossesse. Une anasarque fœto-placentaire et une anémie ont été signalées chez un seul et même nourrisson. MEZAVANT ne doit pas être administré durant la grossesse, à moins que ses bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication

d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

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 (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [Fonction rénale](#) et [Pharmacocinétique](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Selon l'analyse des données groupées sur l'innocuité recueillies chez les patients atteints de colite ulcéreuse ayant participé aux études cliniques, la majorité des sujets n'ont pas présenté d'effet indésirable associé à MEZAVANT. Parmi les effets indésirables observés, la plus grande partie était d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables du médicament le plus fréquemment signalés dans cette analyse des données groupées étaient la colite ulcéreuse, les céphalées, la douleur abdominale, des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, la diarrhée et les nausées.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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

Lors de 2 essais à double insu contrôlés par un placebo de 8 semaines, auxquels ont participé 621 patients atteints de colite ulcéreuse légère à modérée (population ITT) (essais SPD476-301 et SPD476-302), 356 patients ont reçu des comprimés MEZAVANT à raison de 2,4 g ou de 4,8 g 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 2,4 g et 92 avec celle de 4,8 g). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec MEZAVANT étaient les céphalées (4,5 %) et les flatulences (3,4 %). Une plus faible proportion des patients qui recevaient MEZAVANT ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à ce qu'on a observé avec le placebo (2,2 % vs 7,3 %). L'effet indésirable le plus souvent associé à l'abandon du traitement avec MEZAVANT a été l'exacerbation de la colite ulcéreuse (0,8 %).

Dans la majorité des cas, les effets indésirables survenus lors de ces essais étaient d'intensité légère ou modérée. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables graves a été plus élevé dans le groupe placebo (6,1 % dans le groupe placebo vs 1,1 % chez les patients traités par MEZAVANT à raison de 2,4 g/jour et 2,2 % chez ceux recevant la dose de 4,8 g/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 2](#) ci-dessous présente les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu MEZAVANT ou un placebo lors de ces 2 essais.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement par MEZAVANT survenus chez au moins 1 % des patients, à une fréquence plus élevée que celle associée au placebo, lors de 2 essais contrôlés de phase III

Effet ^b	MEZAVANT ^a 2,4 g/jour n = 177 (%)	MEZAVANT ^a 4,8 g/jour n = 179 (%)	Placebo ^a n = 179 (%)
Affections gastro-intestinales			
Flatulences	3 %	3 %	2 %
Investigations			
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	1 %	1 %	0 %
Affections du système nerveux			
Céphalées	3 %	2 %	0 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
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.

Analyse des données groupées sur l'innocuité

L'analyse des données groupées sur l'innocuité recueillies chez les patients atteints de colite ulcéreuse ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant participé aux études cliniques (à court et à long terme, n = 1368). Les patients des études SPD476-301 et SPD476-302 étaient admissibles pour participer à l'étude SPD476-303, une étude de prolongation à long terme (de 12 à 24 mois) sur la tolérabilité et l'innocuité du SPD476 comprenant une phase aiguë de 8 semaines à la dose de 4,8 g/jour en deux prises quotidiennes et une phase d'entretien à répartition aléatoire. L'objectif de cette étude était de fournir des données d'innocuité à long terme sur le SPD476 à la dose de 2,4 g/jour en une prise quotidienne en comparaison avec la dose de 2,4 g/jour répartie en deux prises quotidiennes. 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 3](#).

Tableau 3 – Effets indésirables associés à MEZAVANT signalés dans l'analyse des données groupées sur l'innocuité

Événement	Fréquence (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique Thrombocytopénie	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Affections cardiaques Tachycardie	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Affections de l'oreille et du labyrinthe Otalgie	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Affections gastro-intestinales Distension abdominale Douleur abdominale Colite ulcéreuse Diarrhée Dyspepsie Flatulences Nausées Vomissements	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Pancréatite Polypes rectaux	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Troubles généraux et anomalie au site d'administration Asthénie Fatigue Pyrexie	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Affections hépatobiliaires Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., ALAT, ASAT, bilirubine)	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Affections du système immunitaire Hypersensibilité (p. ex., éruptions cutanées, prurit, urticaire et œdème du visage)	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif Arthralgie Dorsalgie	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Affections du système nerveux Céphalées	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Étourdissements Somnolence Tremblements	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Douleur laryngée	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Événement	Fréquence (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Acné Alopécie	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)
Affections vasculaires Hypertension	Courant ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Hypotension	Peu courant ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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 (SPD476-301 et SPD476-302).

Sang et système lymphatique : thrombocytopénie

Système cardiaque : tachycardie

Oreille et labyrinthe : otalgie

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

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

Épreuves de laboratoire : élévation du taux de bilirubine totale

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie

Système nerveux : somnolence, tremblements

Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux : douleur laryngée

Peau et annexes cutanées : acné, éruptions cutanées, urticaire

Système vasculaire : hypertension, hypotension.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après la commercialisation de MEZAVANT et d'autres médicaments renfermant de la mésalamine.

Sang et système lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie.

Système cardiaque : myocardite, péricardite.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : syndrome néphrotique congénital, ectrodactylie

Organisme entier – troubles généraux et touchant le point d'administration : douleurs thoraciques et malaise.

Fonction hépatique : cholélithiase, hépatite, hépatotoxicité.

Système immunitaire : œdème de Quincke, réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET).

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

Troubles du système nerveux : hypertension intracrânienne idiopathique (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Hypertension intracrânienne idiopathique](#)), neuropathie périphérique.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : travail prématuré, anémie fœtale, anasarque fœto-placentaire, oligohydramnios et tachycardie fœtale.

Fonction rénale et appareil urinaire : chromaturie (voir ci-dessous), diabète insipide néphrogénique (voir ci-dessous), syndrome néphrotique, néphrolithiase, insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle.

Seins et appareil reproducteur : oligospermie (réversible).

Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux : pneumonie interstitielle aiguë, asthme allergique, pneumonie d'hypersensibilité, bronchospasme, pneumonie à éosinophiles, pneumopathie interstitielle, pleurésie.

Peau et tissus sous-cutanés : photosensibilité.

Description de certains effets indésirables

Chromaturie : La mésalazine peut entraîner une coloration brun-rouge des urines en cas de contact avec des produits de blanchiment à base d'hypochlorite de sodium (p. ex., dans des toilettes ayant été lavées avec un produit javellisant contenant de l'hypochlorite de sodium).

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions entre MEZAVANT et d'autres médicaments n'ont porté que sur quatre antibiotiques d'usage courant. Dans le cadre de ces études, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre MEZAVANT et les antibiotiques (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Des interactions ont été signalées entre des agents néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'azathioprine, ou la 6-mercaptopurine et des produits contenant de la mésalamine. Les interactions signalées ont montré que la prise simultanée de mésalamine peut accroître le risque d'anomalies du sang (en particulier de leucopénie) et d'insuffisance médullaire, ainsi que de complications liées à celles-ci, de même que le risque d'effets défavorables sur la fonction rénale attribuables à chaque médicament pris concomitamment (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de MEZAVANT avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études portant sur les interactions médicament-médicament ont été menées chez des adultes en bonne santé afin d'évaluer les éventuels effets de MEZAVANT sur les paramètres pharmacocinétiques et

l'innocuité de quatre antibiotiques d'usage courant. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre MEZAVANT et l'amoxicilline, la ciprofloxacine à libération prolongée, le méttronidazole et le sulfaméthoxazole.

On a signalé les interactions énumérées au **Tableau 4** avec des produits contenant de la mésalamine :

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Azathioprine, AINS	É	Peut augmenter le risque de réactions rénales	La prudence s'impose. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement et périodiquement pendant le traitement.
Azathioprine	É	Peut augmenter le risque d'anomalies du sang (en particulier de leucopénie) et d'insuffisance médullaire, ainsi que de complications liées à celles-ci	La prudence s'impose. Il est recommandé de surveiller les résultats des analyses sanguines, y compris ceux de l'hémogramme et de la numération plaquettaire.
6-mercaptopurine	É	Peut augmenter le risque d'anomalies du sang (en particulier de leucopénie) et d'insuffisance médullaire, ainsi que de complications liées à celles-ci	La prudence s'impose. Il est recommandé de surveiller les résultats des analyses sanguines, y compris ceux de l'hémogramme et de la numération plaquettaire.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'une dose unique de 4,8 g de MEZAVANT à des volontaires sains avec un repas riche en matières grasses¹ 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 : ↑91 %; ASC moyenne : ↑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 III.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

¹ 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, 113 g (4 onces) de pommes de terre rissolées et 237 mL (8 onces) de lait entier.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

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

Dans le cadre d'essais non cliniques, on a 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 contribuerait à inhiber l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFkB) 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.

10.2 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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (é.-t.) de la mésalamine après l'administration d'une dose unique de MEZAVANT à des sujets à jeun

Paramètres ¹ de la mésalamine	MEZAVANT 1,2 g n = 47	MEZAVANT 2,4 g n = 48	MEZAVANT 4,8 g n = 48
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	9039 ⁺ (5054)	20 538 (12 980)	41 434 (26 640)
ASC ₀₋₂ (ng.h/mL)	9578 [§] (5214)	21 084 (13 185)	44 775 [#] (30 302)
C _{max} (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)

Paramètres ¹ de la mésalamine	MEZAVANT 1,2 g n = 47	MEZAVANT 2,4 g n = 48	MEZAVANT 4,8 g n = 48
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 (min. – max.); ⁺ n = 43, [¶] n = 27, [§] n = 33, [#] n = 36, ** n = 46

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

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

Absorption

L'absorption totale de la mésalamine contenue dans les comprimés MEZAVANT (2,4 g ou 4,8 g) 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 1,2 g 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 4,8 g 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 unquotidienne de 2,4 g ou de 4,8 g 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 2,4 g à 4,8 g. 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 (1,2 g, 2,4 g et 4,8 g) 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 5](#)). 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 1,2 g et de 4,8 g de MEZAVANT. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de mésalamine ont augmenté approximativement de manière proportionnelle à la dose entre les doses de 1,2 g et de 2,4 g et de manière sous-proportionnelle à la dose, entre les doses de 2,4 g et de 4,8 g. Les valeurs normalisées en fonction de la dose de 4,8 g représentant en moyenne 74 % de celles de la dose de 2,4 g, d'après les moyennes géométriques.

L'administration d'une dose unique de 4,8 g 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 4,8 g 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 6](#)). L'âge avancé a en outre ralenti la vitesse d'élimination apparente de la mésalamine, bien que la variabilité interindividuelle était élevée. L'exposition générale chez les individus était en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (é.-t.) de la mésalamine après l'administration d'une dose unique de 4,8 g de MEZAVANT à des sujets âgés et plus jeunes, à jeun

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}^d (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.), ^b n = 15, ^c n = 6, ^d n = 13

Distribution

Le profil de distribution de la mésalamine serait identique après l'administration de MEZAVANT ou d'autres produits renfermant cette molécule. La mésalamine présente un volume de distribution relativement faible d'environ 18 L, 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 2,5 mcg/mL.

Métabolisme

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.

Élimination

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 excréption 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 2,4 g et à 4,8 g, 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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 18 ans (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Enfants et adolescents](#)).
- **Personnes âgées** : 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 4,8 g de MEZAVANT (voir la section [10 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 [7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées](#)).
- **Sexe** : Aucune tendance persistante fondée sur le sexe n'a été observée lors des essais cliniques.
- **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.
- **Origine ethnique** : On ne dispose d'aucune donnée quant à l'incidence de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de MEZAVANT.
- **Insuffisance hépatique** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [8 Effets indésirables](#)).
- **Insuffisance rénale** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative aux patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#) et [8 Effets indésirables](#)).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

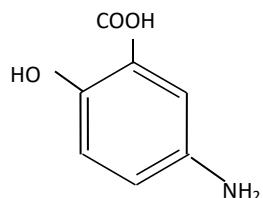
Substance médicamenteuse

Nom propre : mésalamine

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₇H₇NO₃ 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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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 2,4 g/jour (1,2 g, 2 fois par jour) et de 4,8 g/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 2,4 g/jour et de 4,8 g/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 2,4 g/jour (2 comprimés de 400 mg, 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 2,4 g/jour administrés 1 fois par jour soit de la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, administrée à raison de 1,6 g/jour sous forme de 2 comprimés à 400 mg, 2 fois par jour.

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de colite ulcéreuse

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	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	2,4 g/jour, à raison de 1,2 g, 2 f.p.j., et 4,8 g/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.	2,4 g/jour et 4,8 g/jour, 1 f.p.j. 2,4 g/jour de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, à raison de 2 comprimés de 400 mg, 3 f.p.j.	341 ^a	43,2 (18-78)	H = 47,5 % F = 52,5 %

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
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	2,4 g/jour, 1 fois par jour Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, à raison de 1,6 g/jour en 2 prises de 0,8 g 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

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 8. Ces données font état de la supériorité de MEZAVANT administré à raison de 2,4 g/jour (1,2 g, 2 fois par jour) et de 4,8 g/jour (1 fois par jour) par rapport au placebo. Le Tableau 8 présente également les données issues de l'essai SPD476-302, lesquelles témoignent aussi de la plus grande efficacité de MEZAVANT, administré à raison de 2,4 g/jour et de 4,8 g/jour (1 fois par jour dans les 2 cas) comparativement au placebo.

Tableau 8 – 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 2,4 g/jour, 2 f.p.j. n = 88	MEZAVANT 4,8 g/jour, 1 f.p.j. n = 89	Placebo n = 86	MEZAVANT 2,4 g/jour, 1 f.p.j. n = 84	MEZAVANT 4,8 g/jour, 1 f.p.j. n = 85	Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH ^a 2,4 g/jour (0,8 g, 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 ^b							
Risque relatif approché IC Valeur de p ^c		3,48 1,44 – 8,41 0,001	2,78 1,27 – 6,06 0,009		2,40 1,23 – 4,69 0,010	2,47 1,15 – 5,30 0,007	1,70 0,86 – 3,36 0,124

^a Un médicament à base de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH 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 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.

^b Valeurs établies selon le test du chi carré.

^c 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 2,4 g du médicament, 2 fois par jour, et de 4,8 g, 1 fois par jour, ou entre les schémas comportant l'administration de 2,4 g et de 4,8 g 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 9 et Tableau 10). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée

entre les groupes qui recevaient MEZAVANT à raison de 2,4 g/jour et de 4,8 g/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 4,8 g/jour comparativement au schéma de 2,4 g/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 9 – Essai SPD476- 301 : Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité secondaires (% de patients)

Paramètre d'efficacité secondaire	MEZAVANT 2,4 g/jour (1,2 g, 2 f.p.j.) n = 88	MEZAVANT 4,8 g/jour (1 f.p.j.) n = 89	Placebo n = 85
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 10 – Essai SPD476- 302 : Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité secondaires (% de patients)

Paramètre d'efficacité secondaire	MEZAVANT 2,4 g/jour (1 f.p.j.) n = 84	MEZAVANT 4,8 g/jour (1 f.p.j.) n = 85	Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH ^a 2,4 g/jour (0,8 g, 3 f.p.j.) n = 86	Placebo n = 86
Amélioration de l'état clinique^b (baisse d'au moins 3 points du score UC-DAI par rapport au début de l'essai)	60,7 %**	64,7 %***	55,8 %*	39,5 %
Échec thérapeutique^b (stabilité ou aggravation de la maladie, ou scores UC-DAI manquants)	21,4 %***	20,0 %***	27,9 %**	47,7 %
Rémission clinique^b (scores de 0 quant à la fréquence des selles et aux saignements rectaux)	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 (selon la méthode des moindres carrés)	-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 11 – 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 2,4 g/jour (1 fois par jour) n = 343
6 ^e mois	Sujets présentant une rémission endoscopique* (n, %)

* 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 2,4 g/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 1,6 g/jour [0,8 g, 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 2,4 g/jour, 1 fois par jour et en 2 doses fractionnées (1,2 g, 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 4,8 g/jour, 2 fois par jour, et une phase d'entretien de 12 mois durant laquelle 2,4 g/jour de MEZAVANT a été administré 1 fois par jour ou à raison de 1,2 g, 2 fois par jour. L'efficacité du traitement était un paramètre d'évaluation secondaire de cette étude.

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

Le temps écoulé avant la rechute était déterminé en fonction du moment où un sujet a abandonné la phase d'entretien en raison de la nécessité de recevoir un traitement de rechange contre la colite ulcéreuse, en raison de l'inefficacité du traitement actuel ou d'une rechute. La proportion de sujets appartenant à la population évaluable sur le plan de l'efficacité ayant abandonné la phase d'entretien pour cette raison était faible. Le temps écoulé avant la rechute était comparable entre les 2 groupes de

traitement pendant toute la phase d'entretien. Après 12 mois (360 jours), la proportion de patients qui n'avait pas présenté de rechute s'établissait à environ 88 % dans le groupe MEZAVANT à 2,4 g/jour, 1 fois par jour, et à 92 % dans le groupe MEZAVANT à 1,2 g, 2 fois par jour (total de 2,4 g/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 2,4 g/jour, 1 fois par jour, et 68,5 % des sujets du groupe MEZAVANT à 1,2 g, 2 fois par jour (2,4 g/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 2,4 g/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 uniquotidienne de 2,4 g ou de 4,8 g 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 12](#).

Tableau 12 – Principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-AAS lors d'une étude comportant l'administration de doses uniques et multiples de 2,4 g/jour et de 4,8 g/jour de MEZAVANT

Étude/dose	Dose unique de 2,4 g n = 28	Doses multiples de 2,4 g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 ^e jour) n = 28	Dose unique de 4,8 g n = 28	Doses multiples de 4,8 g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 ^e jour) n = 28
Paramètre				
ASC _T (ng.h/mL) (moyenne \pm é.-t.)	18 573 \pm 10 969 (t = jusqu'à 120 h)	22 319 \pm 13 697 (t = 24 h)	47 785 \pm 22 421 (t = jusqu'à 120 h)	49 559 \pm 23 780 (t = 24 h)
ASC _I (ng.h/mL) (moyenne \pm é.-t.)	19 852 \pm 11 740	s.o.	48 141 \pm 25 627	s.o.
C _{max} (ng/mL) (moyenne \pm é.-t.)	2932 \pm 2957	2918 \pm 2164	4385 \pm 3033	5280 \pm 3146
t _{max} (h) (moyenne \pm é.-t.)	13,2 \pm 10,0	9,07 \pm 5,37	14,4 \pm 9,68	9,60 \pm 3,78
t _{1/2} (h) (moyenne \pm é.-t.)	7,41 \pm 4,65	s.o.	6,28 \pm 5,31	s.o.
Temps de réponse (t _{lag}) (h) (moyenne \pm é.-t.)	5,2 \pm 3,9	0,0 \pm 0,0	4,9 \pm 4,2	0,21 \pm 0,83
Dose absorbée (%)	25,2 \pm 10,4	22,4 \pm 9,25	27,0 \pm 12,6	20,8 \pm 11,6

s.o. = sans objet

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Génotoxicité : 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.

Cancérogénicité : Lors d'une étude de 104 semaines sur le pouvoir carcinogène de la mésalamine, l'ajout de doses pouvant atteindre 2500 mg/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 800 mg/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).

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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 296 mg/kg/jour.

Des études de reproduction menées chez le rat à des doses pouvant atteindre 480 mg/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.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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



Comprimés de mésalamine à libération retardée et prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MEZAVANT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MEZAVANT**.

À quoi sert **MEZAVANT** :

- Pour traiter les symptômes liés à la colite ulcéreuse chez l'adulte. La colite ulcéreuse est une maladie qui se caractérise par la rougeur et l'enflure (inflammation) du gros intestin (côlon) et du rectum.
- Pour aider à prévenir la récurrence de la colite ulcéreuse chez l'adulte.

MEZAVANT ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment fonctionne **MEZAVANT** :

MEZAVANT est un anti-inflammatoire. On croit que MEZAVANT permet de stopper la formation de certaines substances dans le corps qui sont responsables de l'enflure (inflammation). Les comprimés MEZAVANT font appel à une technologie multi-matrice (technologie MMX^{MD}). Cette technologie retarde la libération du médicament, lui permettant d'agir durant une période prolongée tout le long du côlon et du rectum.

Les ingrédients de **MEZAVANT** sont :

Ingédient médicinal : **mésalamine**

Ingédients non médicinaux : acide stéarique, carboxyméthylcellulose sodique, cire de carnauba, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), dioxyde de titane (E171), glycolate d'amidon sodique (de type A), oxyde de fer rouge (E172), polyéthylèneglycol (macrogol) 6000, silice (colloïdale hydratée), stéarate de magnésium et talc.

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

MEZAVANT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas **MEZAVANT** dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la mésalamine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la

composition de MEZAVANT;

- vous êtes allergique à une classe de médicaments appelés *salicylate* [notamment l'acide acétylsalicylique (c.-à-d. Aspirin^{®2})]
- vous souffrez d'un grave trouble du foie;
- vous souffrez d'un grave trouble des reins.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MEZAVANT, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si votre tube digestif supérieur est rétréci ou bloqué (p. ex., sténose du pylore);
- si vous souffrez d'un trouble des reins ou du foie;
- si vous avez une maladie chronique des poumons (l'asthme, par exemple);
- si vous avez un ulcère dans l'estomac ou dans le premier segment de l'intestin grêle;
- si vous avez un blocage des voies urinaires;
- si vous avez déjà souffert d'un problème cardiaque qui a entraîné une inflammation du cœur (pouvant être causé par une infection);
- si vous faites de l'eczéma (un problème de peau qui entraîne des éruptions de peau sèche s'accompagnant de démangeaisons). Votre peau pourrait être plus sensible au soleil lorsque vous prenez MEZAVANT;
- si vous avez déjà eu une allergie (réaction d'hypersensibilité) à la sulfasalazine. La sulfasalazine est un ingrédient présent dans d'autres médicaments utilisés pour traiter la colite ulcéreuse.

Autres mises en garde :

Le traitement par MEZAVANT peut augmenter votre risque d'effets secondaires, notamment :

- **Anomalie du sang :** Le traitement par MEZAVANT peut entraîner de graves anomalies du sang. Le risque d'effet secondaire augmente si vous prenez un immunosupresseur contenant de la 6-mercaptopurine (comme Purinethol) ou de l'azathioprine (comme Imuran). Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - saignements inexplicables;
 - ecchymoses (bleus);
 - fièvre;
 - mal de gorge.
- **Calculs rénaux :** Des calculs rénaux (pierres aux reins) pourraient se former au cours de votre traitement par MEZAVANT. N'oubliez pas de boire suffisamment de liquides pendant votre traitement par MEZAVANT. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - sang dans les urines;
 - besoin plus fréquent d'uriner;
 - douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aine.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pourriez le devenir ou pensez l'être, il est important que vous et votre médecin discutiez des risques associés.

- Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par MEZAVANT. Ce traitement peut être dangereux pour le bébé à naître.

² Aspirin est une marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

- Avisez votre médecin sans tarder si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par MEZAVANT.
- Chez les mères qui avaient pris MEZAVANT durant la grossesse, les cas suivants ont été signalés :
 - travail prématuré;
 - anomalies congénitales chez le bébé. Le bébé peut avoir des problèmes aux reins ou de cœur.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement. Si vous allaitez votre bébé pendant que vous prenez MEZAVANT, il pourrait présenter une diarrhée. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de communiquer sans tarder avec votre médecin s'il présente une diarrhée. Votre médecin pourrait vous recommander d'arrêter d'allaiter votre bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec MEZAVANT :

- L'azathioprine (comme Imuran), la 6-mercaptopurine (comme Purinethol) ou d'autres médicaments qui nuisent à la fonction de la moelle osseuse. La moelle osseuse est une substance du corps qui produit les cellules sanguines. L'emploi simultané de MEZAVANT et de ces médicaments peut accroître le risque d'anomalies du sang, de problèmes de moelle osseuse ou d'autres problèmes.
- Les médicaments reconnus pour avoir un effet sur les reins, y compris certains anti-inflammatoires (AINS) et l'azathioprine. L'emploi simultané de MEZAVANT et de tels médicaments peut accroître le risque d'effets secondaires sur vos reins.

Le traitement par MEZAVANT pourrait fausser les résultats d'un test d'urine. Avant de passer un test d'urine, dites au médecin ou à l'infirmière que vous prenez MEZAVANT.

Comment utiliser MEZAVANT :

- Prenez MEZAVANT exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. NE dépassez PAS la quantité prescrite. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Prenez MEZAVANT avec des aliments. Avalez les comprimés entiers, avec un liquide. Vous NE devez PAS croquer ni écraser les comprimés.

Dose habituelle :

Dose pour traiter les symptômes de colite ulcéreuse d'apparition soudaine chez l'adulte
Prenez de 2 à 4 comprimés à 1,2 g (pour une dose totale de 2,4 à 4,8 g) une fois par jour.

Dose d'entretien pour prévenir la récurrence de la colite ulcéreuse chez l'adulte
Prenez 2 comprimés à 1,2 g (pour une dose totale de 2,4 g) une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MEZAVANT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, continuez simplement de le prendre comme d'habitude, le jour suivant. Ne prenez pas deux doses le lendemain pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de MEZAVANT :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MEZAVANT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à MEZAVANT sont :

- la diarrhée;
- les maux de tête;
- les nausées (mal de cœur);
- la douleur abdominale (maux de ventre).

D'autres effets secondaires associés à MEZAVANT sont possibles, y compris :

- acné ou démangeaisons;
- problèmes digestifs :
 - gaz,
 - maux d'estomac ou ballonnements,
 - vomissements;
- étourdissements;
- douleurs aux oreilles ou à la gorge;
- faiblesse, somnolence ou fatigue;
- fièvre;
- perte de cheveux;
- douleurs aux muscles, aux articulations ou au dos;
- sensibilité de la peau au soleil;
- tremblements;
- modification de la couleur de l'urine (l'urine peut prendre une coloration brun rougeâtre si MEZAVANT entre en contact avec de l'hypochlorite de sodium [eau de Javel] dans l'eau des toilettes).

Votre médecin pourrait effectuer des tests, y compris des tests de sang, pour vérifier le fonctionnement de votre foie et le nombre de cellules sanguines.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Réaction allergique : urticaire, éruption cutanée, enflure du visage			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
INCONNUE Autre réaction allergique : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, aggravation de l'asthme			✓
Colite (inflammation du côlon) : diarrhée, sang dans les selles, douleurs abdominales, crampes, nausées et vomissements, fièvre			✓
Hypertension (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleurs ou pression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓	
FRÉQUENT Syndrome d'intolérance aiguë : crampes, douleurs aiguës à l'estomac, selles sanguinolentes et excessives (diarrhée), fièvre, maux de tête et éruption cutanée. Ces symptômes peuvent indiquer une complication rare, mais grave, qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement		✓	
PEU FRÉQUENT Troubles sanguins : ecchymoses (« bleus ») de cause inexpliquée, saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), fièvre, mal de gorge		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Aggravation de la colite ulcéreuse (inflammation du rectum et du côlon) : diarrhée sévère ou qui persiste, douleurs abdominales, nausées et vomissements, fièvre		✓	
Pancréatite (inflammation et enflure du pancréas) : douleurs abdominales et nausées		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormaux) : étourdissement, sensation de tête légère, essoufflement, battements de cœur rapides		✓	
Polypes rectaux (masses non cancéreuses dans le rectum) : constipation et saignements		✓	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement		✓	
RARE Troubles rénaux (p. ex., une inflammation et une lésion des reins, ou l'insuffisance rénale) : sang dans les urines, fièvre, diminution ou augmentation de la quantité d'urines évacuées, changements de l'état mental (somnolence, confusion, coma), nausées, vomissements, éruption cutanée, enflure du corps et gain de poids (en raison d'une rétention d'eau)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans les reins) : sang dans les urines, besoin plus fréquent d'uriner, et douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aine		✓	
INCONNUE Hépatite (inflammation du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
Baisse réversible de la production de spermatozoïdes		✓	
Diabète insipide néphrogénique (diabète dû à des problèmes rénaux) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, besoin de se lever durant la nuit pour uriner, incontinence nocturne possible, fatigue, perte d'appétit et de poids		✓	
Syndrome apparenté au lupus : éruption cutanée en forme de papillon caractéristique sur le visage, sensibilité de la peau au soleil, douleurs articulaires et/ou arthrite		✓	
Anomalie ou altération des nerfs : engourdissement et picotements		✓	
Hépatotoxicité (lésion au foie) : maux d'estomac, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), urines foncées et		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
selles de couleur claire			
Myocardite / péricardite (inflammation du muscle du cœur et de son enveloppe [péricarde]) : battements de cœur anormaux, douleur à la poitrine pouvant ressembler à une crise cardiaque, fatigue, fièvre et 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		✓	
Pleurésie (inflammation des membranes qui enveloppent les poumons) : difficulté à respirer ou respiration sifflante, s'accompagnant parfois d'une douleur à la poitrine		✓	
Pneumopathie d'hypersensibilité (inflammation des poumons causée par une réaction allergique) : fièvre, toux, frissons et essoufflement			✓
Problèmes de peau graves (syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux [syndrome DRESS]) : enflure de la peau ou éruption cutanée grave se manifestant par la formation de graves			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
vésicules sur la peau et les muqueuses			
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (maladie rare et grave de la peau) : détachement superficiel de la peau, zones à vif douloureuses			✓
Augmentation de la pression dans le cerveau causant des maux de tête provenant d'en arrière des yeux, qui s'aggravent avec le mouvement des yeux, s'accompagnent d'une vision brouillée, affaiblie ou double, d'éclairs lumineux, de difficulté à voir de côté et d'une perte de vision temporaire ou permanente. Ces manifestations peuvent être associées à des étourdissements, des nausées, des vomissements et des acouphènes (tintements d'oreilles)			✓
Diarrhée chez le nourrisson allaité		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur MEZAVANT :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent feuillet a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 2025-12-11

MEZAVANT^{MD} et le logo MEZAVANT^{MD} sont des marques de commerce déposées de Nogra Pharma Limited, utilisées sous licence.

MMX^{MD} est une marque de commerce déposée de Cosmo Technologies, Ltd. utilisée sous licence.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.