

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **MEZAVANT<sup>MD</sup>**

mésalamine

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

Anti-inflammatoire destiné au traitement des maladies intestinales

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

Date d'approbation initiale :  
13 juillet 2017

Date de révision :  
23 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251581

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

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénèse et mutagenèse	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	2021-09

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	12
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>14</b>
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-tests de laboratoire.....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action .....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>20</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	20
14.2	Résultats de l'étude.....	22
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>30</b>

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

### **1 INDICATIONS**

MEZAVANT<sup>MD</sup> (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 Enfants**

**Enfants (< 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 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les essais cliniques ayant porté sur l'emploi de MEZAVANT ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez les patients âgés diffère de celle observée chez les patients plus jeunes, bien que les autres données cliniques rapportées ne fassent état d'aucune différence sur ce plan. Les résultats d'une étude qui visait à dresser le profil pharmacocinétique de MEZAVANT après l'administration d'une dose unique de 4,8 g à des sujets âgés en santé et des sujets plus jeunes également en santé indiquent que l'exposition générale à la mésalamine a presque doublé chez les premiers (> 65 ans) par comparaison avec les seconds (18-35 ans). 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 rubriques 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

MEZAVANT est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité aux salicylates (notamment la mésalamine) ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. (Pour obtenir une liste complète, voir la rubrique 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.)
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et [ou] d'insuffisance hépatique grave (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et Hépatique/biliaire/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 rubriques 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

#### **4.2 Dose recommandée et modification 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. Aucune différence n'a été observée quant au taux de rémission obtenu avec l'une ou l'autre des 2 doses, mais une tendance à l'amélioration du score sigmoïdoscopique et de l'amélioration clinique (réduction de l'indice d'activité de la colite ulcéreuse [UC-DAI] de  $\geq 3$  points par rapport au début de l'essai) a été observée chez les patients qui recevaient la dose quotidienne de 4,8 g comparativement à ceux qui recevaient la dose de 2,4 g (voir la rubrique 14 ESSAIS CLINIQUES). Les études réalisées n'étaient pas dotées de la puissance nécessaire pour comparer les différents schémas posologiques de MEZAVANT (2,4 g et 4,8 g par jour). Par contre, on a démontré que la dose quotidienne totale de 2,4 g offrait une efficacité comparable, qu'elle soit administrée en 1 seule prise (schéma unique) ou fractionnée en 2 prises (schéma biquotidien).

La dose recommandée pour le maintien de la rémission clinique et endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) est de 2 comprimés dosés à 1,2 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 pour cette population.

#### **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.

#### **4.4 Administration**

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

#### **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 SURDOSAGE

MEZAVANT est un aminosalicyle. 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
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), polyéthylène glycol (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<sup>MD</sup>]), 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<sup>MD</sup>]) 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 atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux, à moins que les bienfaits du traitement ne l'emportent sur les risques. Le cas échéant, il faut faire preuve d'extrême prudence et assurer le suivi qui s'impose.

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

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. L'emploi en pareil contexte incite à la prudence, et il est recommandé de faire subir une évaluation de la fonction rénale à tous les patients avant d'amorcer le traitement, puis de façon périodique par la suite (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. La prudence est de mise (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

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

L'administration d'une dose unique de 4,8 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 (voir les rubriques 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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 rubrique 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **Cardiovasculaire**

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

### **Gastro-intestinal**

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

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

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

### **Hématologique**

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

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

Des cas d'insuffisance hépatique et d'élévation des taux des enzymes hépatiques ont été rapportés chez des patients déjà aux prises avec une atteinte du foie, lors d'un traitement par la mésalamine. La mésalamine est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir la rubrique 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.

### **Rénal**

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

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

La mésalamine est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale grave (voir la rubrique 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.



## **Respiratoire**

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

## **Peau**

**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.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

#### **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 allaitent, il convient de surveiller la consistance des selles des nourrissons, étant donné que des réactions d'hypersensibilité se manifestant par une diarrhée ont été signalées. Si une diarrhée se manifeste chez un nourrisson, il faut 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**

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

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les essais cliniques ayant porté sur l'emploi de MEZAVANT ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce groupe de patients diffère de celle observée chez les patients plus jeunes, bien que les autres données cliniques rapportées ne fassent état d'aucune différence sur ce plan. Les résultats d'une étude qui visait à dresser le profil pharmacocinétique de MEZAVANT par suite de l'administration d'une dose unique de 4,8 g à des sujets âgés en santé et des sujets plus jeunes également en bonne santé indiquent que l'exposition générale à la mésalamine a presque doublé chez les premiers (> 65 ans) par comparaison avec les

seconds (18-35 ans) (voir la rubrique 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption). L'exposition générale était par ailleurs en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine. La portée éventuelle de cette observation sur l'emploi sécuritaire de MEZAVANT chez des patients âgés devra être prise en compte dans la pratique clinique. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'affections ou de traitements concomitants.

## **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, les céphalées, la douleur abdominale, des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, la diarrhée et les nausées.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

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

Lors de 2 essais contrôlés par un placebo de 8 semaines, auxquels ont participé 621 patients atteints de colite ulcéreuse (population évaluable sur le plan de l'innocuité), 356 patients ont reçu des comprimés MEZAVANT à raison de 2,4 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 des essais contrôlés à double insu étaient d'intensité légère ou modérée. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables graves a été plus élevé dans le groupe placebo (6,1 % dans le groupe placebo vs 1,1 % chez les patients traités par MEZAVANT à raison de 2,4 g/jour et 2,2 % chez ceux recevant la dose de 4,8 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 2 essais contrôlés de phase III, réalisés à double insu, d'une durée de 8 semaines.

**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**

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

<sup>a</sup> Données reposant sur le nombre de patients ayant reçu au moins 1 dose du produit dans chacun des groupes de traitement.

<sup>b</sup> Les effets indésirables liés au traitement dont la fréquence observée avec le placebo était égale ou supérieure à celle observée avec MEZAVANT comprenaient les douleurs abdominales, la perte pondérale (placebo seulement), les étourdissements, la dyspepsie, les nausées et la colite ulcéreuse.

### **Analyse des données groupées sur l'innocuité**

L'analyse des données groupées sur l'innocuité recueillies chez les patients atteints de colite ulcéreuse ayant participé aux études cliniques (à court et à long terme, n = 1368) a révélé que la majorité des sujets n'ont pas présenté d'effet indésirable associé à MEZAVANT, survenu durant le traitement. Parmi les effets indésirables observés, la plus grande partie était d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans cette analyse des données groupées étaient la colite, les céphalées, la douleur abdominale, les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, la diarrhée et les nausées. Les effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques (analyse des données groupées sur l'innocuité) sont énumérés au Tableau 3.

<b>Tableau 3 – Effets indésirables associés à MEZAVANT signalés dans l’analyse des données groupées sur l’innocuité</b>		
<b>Classification selon le système, l’appareil ou l’organe</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Effet indésirable du médicament</b>
Sang et système lymphatique	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Thrombocytopénie
Système cardiaque	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Tachycardie
Oreille et labyrinthe	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Otalgie
Appareil digestif	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Distension abdominale, douleur abdominale, colite, diarrhée, dyspepsie, flatulences, nausées, vomissements
	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Pancréatite, polypes rectaux
Organisme entier – Troubles généraux et touchant le point d’administration	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Asthénie, fatigue, pyrexie
Fonction hépatique/biliaire	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., ALAT, ASAT, bilirubine)
Système immunitaire	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Hypersensibilité (p. ex., éruptions cutanées, prurit, urticaire et œdème du visage)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Arthralgie, dorsalgie
Système nerveux	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Céphalées
	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Étourdissements, somnolence, tremblements
Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Douleur pharyngolaryngée
Peau et tissu sous-cutané	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Acné, alopecie
Système vasculaire	Courant (≥ 1 % et < 10 %)	Hypertension
	Peu courant (≥ 0,1 % et < 1 %)	Hypotension

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais 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.

**Système cardiaque** : tachycardie

**Oreille et labyrinthe** : otalgie

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

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

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

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

**Système nerveux** : somnolence, tremblements

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

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

**Système vasculaire :** hypertension, hypotension.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

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 mise en marché**

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.

**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 :** augmentation de la pression intracrânienne (voir ci-dessous), neuropathie.

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

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

**Seins et appareil reproducteur :** oligospermie (réversible).

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

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

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

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

**Diabète insipide néphrogénique :** Des cas de diabète insipide néphrogénique ont été signalés durant l'emploi de la mésalamine. Les principaux symptômes du diabète insipide néphrogénique sont la

polyurie (production/excrétion excessives d'urine), la nycturie (polyurie nocturne) et la polydipsie (soif excessive). Parmi les autres symptômes, citons la fatigue, une perte d'appétit et une perte de poids.

## 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 rubrique 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 rubrique 9.4 Interactions médicament-médicament).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions du médicament avec le comportement n'ont pas été établies.

### 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 métronidazole 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 de preuve	Effet	Commentaire clinique
Azathioprine, AINS	Étude de cas	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	Étude de cas	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	Étude de cas	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.
------------------	--------------	--	--

## 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 grasses<sup>1</sup> 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 d'herbes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests 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 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), un important médiateur de l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques.

La mésalamine contribuerait à inhiber l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) et, conséquemment, la production d'importantes cytokines pro-inflammatoires. On a récemment avancé

<sup>1</sup> Le repas à teneur élevée en matières grasses, ou l'équivalent, consistait en 2 œufs frits dans le beurre, 2 tranches de bacon, 2 rôties avec beurre, 4 onces (113 g) de pommes de terre rissolées et 8 onces (237 mL) de lait entier.

l'hypothèse selon laquelle l'altération des récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$  (forme  $\gamma$  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- $\gamma$  dans le traitement de la colite ulcéreuse, et un nombre croissant de données probantes indiquent que les récepteurs PPAR- $\gamma$  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

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 unique quotidienne 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.

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

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

\* Médiane (min. – max.); <sup>+</sup> n = 43, <sup>\*</sup> n = 27, <sup>§</sup> n = 33, <sup>#</sup> n = 36, <sup>\*\*</sup> n = 46

L'administration d'une dose unique de 4,8 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<sub>0-t</sub>, l'ASC<sub>0-∞</sub> 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.

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

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

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

### Distribution

Le profil de distribution de la mésalamine serait identique après l’administration de MEZAVANT ou d’autres produits renfermant cette molécule. La mésalamine présente un volume de distribution relativement faible d’environ 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 excrétion urinaire limitée de la molécule mère. De la proportion approximative de 21-22 % de la dose de médicament absorbée, moins de 8 % sont excrétés dans l’urine sous forme inchangée à l’état d’équilibre, tandis que ce taux s’élève à plus de 13 % pour l’acide N-acétyl-5-aminosalicylique. Après l’administration de MEZAVANT à 2,4 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** : On ne dispose d’aucune donnée chez l’enfant de moins de 18 ans (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

- **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 rubrique 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 rubrique 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 rubriques 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/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 rubriques 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

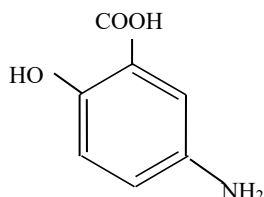
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : mésalamine

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque

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

Formule de structure :



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 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

##### 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 données démographiques initiales sur les patients atteints de colite ulcéreuse**

N° de l'étude	Conception 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	43,2 (18-78)	H = 47,5 % F = 52,5 %
SPD476-304	Essai de non-infériorité, à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo, traitement de référence et groupes parallèles mené auprès de patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée afin d'évaluer combien de patients présentaient toujours	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 <sup>b</sup>	45,4 (18-85)	H = 50,8 % F = 49,2 %

	une rémission endoscopique après 6 mois de traitement à l'étude				
--	---	--	--	--	--

f.p.j. = fois par jour

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

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

## 14.2 Résultats de l'étude

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

Dans les essais SPD476-301 et SPD476-302, le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de patients en rémission, un paramètre combiné indiquant une rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale, après 8 semaines de traitement, chez les patients ayant reçu MEZAVANT par rapport aux témoins placebo. La rémission se définissait par l'obtention d'un score  $\leq 1$  de l'indice d'activité de la maladie (UC-DAI). Un patient était considéré en rémission lorsqu'il ne présentait plus de sang dans ses selles et que celles-ci étaient de fréquence normale. Il pouvait en outre afficher un score de 1 (maladie légère) selon l'évaluation globale réalisée par le médecin ou une amélioration de l'apparence de la muqueuse se traduisant par un score sigmoïdoscopique maximal de 1 (érythème léger, diminution de la vascularité, granularité minimale), tant et aussi longtemps qu'il avait obtenu une baisse d'au moins 1 point du score sigmoïdoscopique depuis le début de l'essai. Le système d'évaluation utilisé lors de la sigmoïdoscopie a été modifié de façon à le rendre plus rigoureux que le système UC-DAI standardisé, qui accorde un score sigmoïdoscopique de 1 aux patients qui présentent une légère friabilité. Les résultats relatifs au paramètre principal de rémission observés au cours de l'essai SPD476-301 figurent dans le Tableau 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 <sup>a</sup>  2,4 g/jour (0,8 g, 3 f.p.j.) n = 86
N <sup>bre</sup> de patients en rémission*							
n (%)	11 (12,9)	30 (34,1)	26 (29,2)	19 (22,1)	34 (40,5)	35 (41,2)	28 (32,6)
Médicament actif vs placebo <sup>‡</sup>							
Risque relatif approché		3,48	2,78		2,40	2,47	1,70
IC		1,44 – 8,41	1,27 – 6,06		1,23 – 4,69	1,15 – 5,30	0,86 – 3,36
Valeur de p <sup>†</sup>		0,001	0,009		0,010	0,007	0,124

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

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

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

Les études réalisées n'étaient pas dotées de la puissance nécessaire pour comparer les différents schémas posologiques de MEZAVANT. On n'a d'ailleurs observé aucune différence statistiquement significative quant aux taux de rémission obtenus entre les schémas comportant l'administration de 2,4 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).

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

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

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

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

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

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



<b>Tableau 10 – Essai SPD476-302 : Résultats relatifs aux paramètres d’efficacité secondaires (% de patients)</b>				
<b>Paramètre d’efficacité secondaire</b>	<b>MEZAVANT 2,4 g/jour (1 f.p.j.) n = 84</b>	<b>MEZAVANT 4,8 g/jour (1 f.p.j.) n = 85</b>	<b>Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH<sup>a</sup> 2,4 g/jour (0,8 g, 3 f.p.j.) n = 86</b>	<b>Placebo n = 86</b>
<b>Amélioration de l’état clinique<sup>b</sup></b> <i>(baisse d’au moins 3 points du score UC-DAI par rapport au début de l’essai)</i>	60,7 %**	64,7 %***	55,8 %*	39,5 %
<b>Échec thérapeutique<sup>b</sup></b> <i>(stabilité ou aggravation de la maladie, ou scores UC-DAI manquants)</i>	21,4 %***	20,0 %***	27,9 %**	47,7 %
<b>Rémission clinique<sup>b</sup></b> <i>(scores de 0 quant à la fréquence des selles et aux saignements rectaux)</i>	41,7 %**	41,2 %**	33,7 % <sup>n.s.</sup>	22,1 %
<b>Amélioration du score sigmoïdoscopique<sup>b</sup></b>	70,2 %***	76,5 %***	60,5 %*	41,9 %
<b>Variation du score UC-DAI par rapport au début de l’essai</b> <i>(selon la méthode des moindres carrés)</i>	-3,34**	-3,58**	-3,11*	-1,94

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

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

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (chaque schéma vs placebo); n.s. (non significatif) :  $p > 0,05$  (vs placebo)  
Amélioration de l’état clinique, échec thérapeutique et rémission clinique : valeur de  $p$  établie selon le test du chi carré.

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

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

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

Le paramètre d’évaluation principal de l’efficacité de l’essai SPD476-304 était la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique au 6<sup>e</sup> mois calculée dans la population traitée selon le

protocole. La rémission endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) était définie comme l'obtention d'un score  $\leq 1$  au niveau de la composante endoscopique de l'indice UC-DAI modifié. MEZAVANT a satisfait au paramètre d'évaluation principal de la non-infériorité établi à  $-10\%$  quant à la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique (maintien de la guérison de la muqueuse intestinale) après 6 mois de traitement, comparativement à la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH.

<b>Tableau 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</b>		
<b>Analyse de la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique après 6 mois (guérison de la muqueuse intestinale) (population traitée selon le protocole)</b>		
		<b>MEZAVANT à 2,4 g/jour (1 fois par jour) n = 343</b>
6 <sup>e</sup> mois	Sujets présentant une rémission endoscopique* (n, %)	287 (83,7)

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

La proportion de sujets qui ont présenté une rémission durant l'étude et qui étaient traités par MEZAVANT à 2,4 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  $\leq 1$ , se traduisant par des scores de 0 quant aux saignements rectaux et à la fréquence des selles et une baisse d'au moins 1 point du score sigmoïdoscopique depuis le début de l'essai principal. Dans l'ensemble, 59,5 % des sujets ont présenté une rémission à la fin de la phase de prolongation (2<sup>e</sup> mois). Au 12<sup>e</sup> mois de la phase d'entretien, 64,4 % des sujets du groupe MEZAVANT à 2,4 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<sup>e</sup> mois de la phase d'entretien. On a noté que 76,5 % des sujets pour qui on possédait suffisamment de données pour évaluer les rechutes cliniques au 6<sup>e</sup> mois n'ont pas présenté de rechute après 6 mois de traitement d'entretien par MEZAVANT.

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

### **Pharmacocinétique**

Lors d'une étude de pharmacocinétique à doses uniques et multiples réalisée en mode parallèle sur 2 périodes comportant l'administration 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.

<b>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</b>							
<b>Étude/dose</b>	<b>Temps de réponse (t<sub>lag</sub>) (h) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> (ng.h/mL) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng.h/mL) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h) (moyenne ± é.-t.)</b>	<b>Dose absorbée (%)</b>
Dose unique de 2,4 g n = 28	5,2 ± 3,9	13,2 ± 10,0	2932 ± 2957	18 573 ± 10 969 (t = jusqu'à 120 h)	19 852 ± 11 740	7,41 ± 4,65	25,2 ± 10,4
Doses multiples de 2,4 g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 <sup>e</sup> jour) n = 28	0,0 ± 0,0	9,07 ± 5,37	2918 ± 2164	22 319 ± 13 697 (t = 24 h)	s.o.	s.o.	22,4 ± 9,25
Dose unique de 4,8 g n = 28	4,9 ± 4,2	14,4 ± 9,68	4385 ± 3033	47 785 ± 22 421 (t = jusqu'à 120 h)	48 141 ± 25 627	6,28 ± 5,31	27,0 ± 12,6
Doses multiples de 4,8 g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 <sup>e</sup> jour) n = 28	0,21 ± 0,83	9,60 ± 3,78	5280 ± 3146	49 559 ± 23 780 (t = 24 h)	s.o.	s.o.	20,8 ± 11,6

s.o. = sans objet

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**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).

**Mutagenicité :** 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.

**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 SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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



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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MEZAVANT**.

#### Pour quoi **MEZAVANT** est-il utilisé?

- 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 **MEZAVANT** agit-il?

**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<sup>MD</sup>**). Cette technologie retarde la libération du médicament, lui permettant d'agir durant une période prolongée tout le long du côlon et du rectum.

#### Quels sont les ingrédients dans **MEZAVANT**?

Ingrédient médicinal : **mésalamine**

Ingrédients 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), polyéthylène glycol (macrogol) 6000, silice (colloïdale hydratée), stéarate de magnésium et talc.

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

#### **MEZAVANT** est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

#### Ne prenez pas **MEZAVANT** si :

- 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<sup>® 2</sup>)]

- vous souffrez d'un grave trouble du foie;
- vous souffrez d'un grave trouble des reins.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MEZAVANT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- votre tube digestif supérieur est rétréci ou bloqué (p. ex., sténose du pylore);
- vous souffrez d'un trouble des reins ou du foie;
- vous avez une maladie chronique des poumons (l'asthme, par exemple);
- vous avez un ulcère dans l'estomac ou dans le premier segment de l'intestin grêle;
- vous avez un blocage des voies urinaires;
- vous avez déjà souffert d'un problème cardiaque qui a entraîné une inflammation du cœur (pouvant être causé par une infection);
- 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;
- 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 à connaître :**

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 immunosuppresseur contenant de la 6-mercaptopurine (comme Purinethol) or 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'aîne.

#### **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.
- Avisez votre médecin sans tarder si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par MEZAVANT.

---

<sup>2</sup> Aspirin est une marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

- 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 les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses 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 prendre 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.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou 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.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à 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.

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.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b> Réaction allergique : urticaire, éruption cutanée, enflure du visage			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Fréquence inconnue</b> <b>Autre réaction allergique :</b> enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, aggravation de l'asthme			√
<b>Colite</b> (inflammation du côlon) : diarrhée, sang dans les selles, douleurs abdominales, crampes, nausées et vomissements, fièvre			√
<b>Hypertension</b> (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		√	
<b>COURANT</b> <b>Syndrome d'intolérance aiguë :</b> 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		√	
<b>PEU COURANT</b> <b>Troubles sanguins :</b> ecchymoses (« bleus ») de cause inexpliquée, saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), fièvre, mal de gorge		√	
<b>Aggravation de la colite ulcéreuse</b> (inflammation du rectum et du côlon) : diarrhée sévère ou qui persiste, sang dans les selles, douleurs		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
abdominales, nausées et vomissements, fièvre			
<b>Pancréatite</b> (inflammation et enflure du pancréas) : douleurs abdominales et nausées		√	
<b>Tachycardie</b> (battements de cœur anormaux) : étourdissement, sensation de tête légère, essoufflement, battements de cœur rapides		√	
<b>Polypes rectaux</b> (masses non cancéreuses dans le rectum) : constipation et saignements		√	
<b>Hypotension</b> (basse pression)		√	
<b>RARE</b> <b>Troubles rénaux</b> (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 (sommolence, confusion, coma), nausées, vomissements, éruption cutanée, enflure du corps et gain de poids (en raison d'une rétention d'eau)		√	
<b>Calculs rénaux</b> (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'aîne		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
<b>Baisse réversible de la production de spermatozoïdes</b>		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Diabète insipide néphrogénique</b> (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		√	
<b>Syndrome apparenté au lupus</b> : éruption cutanée en forme de papillon caractéristique sur le visage, sensibilité de la peau au soleil, douleurs articulaires et/ou arthrite		√	
<b>Anomalie ou altération des nerfs</b> : engourdissement et picotements		√	
<b>Hépatotoxicité</b> (lésion au foie) : maux d'estomac, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), urines foncées et selles de couleur claire		√	
<b>Myocardite / péricardite</b> (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		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Pleurésie</b> (inflammation des membranes qui enveloppent les poumons) : difficulté à respirer ou respiration sifflante, s'accompagnant parfois d'une douleur à la poitrine		√	
<b>Pneumopathie d'hypersensibilité</b> (inflammation des poumons causée par une réaction allergique) : fièvre, toux, frissons et essoufflement			√
<b>Problèmes de peau graves</b> (syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux [syndrome DRESS]) : enflure de la peau ou éruption cutanée grave se manifestant par la formation de graves vésicules sur la peau et les muqueuses			√
<b>Nécrolyse épidermique toxique (NET)</b> (maladie rare et grave de la peau) : détachement superficiel de la peau, zones à vif douloureuses			√
<b>Augmentation de la pression dans le cerveau</b> causant des maux de tête provenant d'en arrière des yeux, qui s'aggravent avec le mouvement des yeux, s'accompagnent d'une vision brouillée, affaiblie ou double, d'éclairs lumineux, de difficulté à voir de côté et d'une perte de vision temporaire ou permanente. Ces manifestations peuvent être associées à des étourdissements, des nausées, des vomissements et des acouphènes (tintements d'oreilles)			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

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 davantage au sujet de MEZAVANT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.takeda.com/fr-ca](http://www.takeda.com/fr-ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 23 septembre 2021

MEZAVANT<sup>MD</sup> et le logo MEZAVANT<sup>MD</sup> sont des marques de commerce déposées de Nogra Pharma Limited, utilisées sous licence.

MMX<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Cosmo Technologies, Ltd. utilisée sous licence.

TAKEDA<sup>MC</sup> et le logo TAKEDA<sup>MD</sup> sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.