

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

Pr **MEZERA**<sup>®</sup>

Comprimés de mésalamine\* à libération retardée

Comprimés, 500 mg et 1 g, Orale

Norme du fabricant

\*(aussi appelée acide 5-aminosalicylique, 5-AAS ou mésalazine)

Anti-inflammatoire du tractus gastro-intestinal inférieur

ATC A07EC02

**AVIR Pharma Inc.**

660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4  
www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale :  
18 janvier 2022

Date de révision :  
5 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 269884

MEZERA<sup>®</sup> est une marque déposée de Dr. Falk Pharma GmbH, utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	02/2024
---	---------

### 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>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</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.....	10
<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 .....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	13
<b>9</b>	<b>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.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	14
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.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>25</b>

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

### 1 INDICATIONS

Les comprimés à libération retardée de MEZERA (mésalamine) sont indiqués pour :

- l'induction d'une rémission chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée.

#### 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 : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés à libération retardée de MEZERA (mésalamine) sont indiqués chez :

- les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#));
- les patients souffrant d'insuffisance hépatique graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#));
- les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, aux salicylates ou leurs dérivés, incluant l'acide acétylsalicylique (par exemple, Aspirin®), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- les patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux;
- les patients atteints d'obstruction des voies urinaires;
- les patients incapables d'avaler un comprimé entier;
- les enfants de moins de 2 ans.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- *Insuffisance hépatique* : MEZERA est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique. L'administration de MEZERA 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. Il est nécessaire d'effectuer une évaluation et un suivi appropriés de la fonction hépatique, avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#)).

- *Insuffisance rénale* : MEZERA est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale grave. Chez les patients qui présentent une insuffisance 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. Il est nécessaire d'effectuer une évaluation appropriée de la fonction rénale avant le début du traitement et périodiquement pendant celui-ci, surtout pendant la phase initiale de traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).
- *Hématologique* : Un test sanguin pour la numération sanguine différentielle est recommandé avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant, en tenant compte du risque de dyscrasie sanguine lors de l'administration de MEZERA seule ou en concomitance avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine.  
MEZERA ne doit être utilisé que si les avantages l'emportent nettement sur les risques chez les patients présentant des saignements sous-jacents ou des troubles de la coagulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Deux comprimés de MEZERA 500 mg ou un comprimé de MEZERA 1 g, 3 fois par jour (dose totale chez l'adulte : 3 g/jour).
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### 4.4 Administration

Le succès thérapeutique dépend de la prise constante des comprimés par le patient. Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide avant les repas, le matin, le midi et le soir. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, croqués ou coupés. L'arrêt soudain du médicament n'est pas recommandé. Les comprimés de MEZERA ne doivent pas être administrés avec de l'alcool (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose de MEZERA est manquée, elle doit être prise le plus tôt possible, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante, dans ce cas-ci, le patient doit sauter la dose manquée et continuer selon votre horaire de posologie habituel. Un patient ne doit pas prendre deux doses de MEZERA en même temps pour compenser une dose oubliée.

### 5 SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience avec MEZERA. Cependant, puisque que la mésalamine est un aminosalicyle, les symptômes de surdosage peuvent imiter les symptômes d'une surdose de salicylate et 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. Par conséquent, les mesures utilisées pour traiter le surdosage de salicylate peuvent être appliquées à un surdosage de mésalamine. Dans des circonstances normales, l'absorption locale de la mésalamine par le côlon est limitée.

Il n'y a pas d'antidote spécifique et un traitement symptomatique à l'hôpital est requis. Le déséquilibre hydrique et électrolytique doit être corrigé par l'administration d'une thérapie intraveineuse

appropriée. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire afin de maintenir une fonction rénale adéquate.

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	Comprimés à libération retardée, 500 mg et 1 g de mésalamine	500 mg : Carbonate de sodium, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle, copolymère de méthacrylate butylé basique, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, glycine, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, povidone, silice, stéarate de calcium et talc. 1 g : Cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle (1 :1), copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle (1:2), croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, povidone, silice, stéarate de calcium et talc.

Les comprimés de MEZERA 500 mg sont de couleur jaune beurre à ocre, oblong, biconvexe. Ils sont disponibles en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, dans des boîtes de 100 comprimés.

Les comprimés de MEZERA 1 g sont de couleur jaune à ocre, oblong, biconvexe. Ils sont disponibles en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, dans des boîtes de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients allergiques à la sulfasalazine en raison du risque potentiel de réactions de sensibilité croisée entre la sulfasalazine et la mésalamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).

L'emploi de MEZERA 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).

Il est recommandé que tous les patients aient une évaluation de la fonction rénale (par exemple, créatinine sérique) avant l'initiation de la thérapie et périodiquement pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

## **Cancérogénèse et mutagenèse**

Les résultats des études de cancérogénèse chez les animaux et les tests de mutagénicité ont été négatifs (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## **Cardiovasculaire**

Des effets secondaires cardiaques, notamment la péricardite et la myocardite, ont été occasionnellement rapportés lors de l'utilisation de MEZERA.

Des cas de péricardite ont aussi été signalés à titre de manifestations des maladies inflammatoires de l'intestin. L'arrêt de MEZERA peut être justifié dans certains cas. Une reprise du traitement peut toutefois être effectuée sous une surveillance clinique rigoureuse lorsque le traitement par MEZERA se révèle nécessaire.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de MEZERA sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **Gastro-intestinal**

La survenue d'une douleur épigastrique, qui peut être aussi fréquemment associée aux maladies inflammatoires de l'intestin et aux traitements par la prednisone ou la sulfasalazine doit faire l'objet d'une évaluation afin d'exclure la présence d'une péricardite ou d'une pancréatite, que ce soit comme effet indésirable de MEZERA ou comme manifestation secondaire de la maladie inflammatoire de l'intestin. Le syndrome d'intolérance aiguë peut également causer des douleurs abdominales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).

Les patients atteints d'une sténose pylorique sont susceptibles de présenter une rétention gastrique prolongée de MEZERA qui peut retarder la libération de la mésalamine dans le côlon.

## **Hématologique**

De très rares cas de dyscrasies sanguines graves (y compris de myélosuppression) ont été signalés au terme d'un traitement par MEZERA. Le risque s'accroît davantage lors de l'administration concomitante de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Un test sanguin pour la numération sanguine différentielle est recommandé avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. La survenue inexplicquée 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 MEZERA.

MEZERA ne doit être utilisé que si les avantages l'emportent nettement sur les risques chez les patients présentant des saignements sous-jacents ou des troubles de la coagulation.

## **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. MEZERA est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration de MEZERA 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. Il est nécessaire d'effectuer une évaluation et un suivi appropriés de la fonction hépatique (par exemple, ALT ou AST), avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant.

## Rénal

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

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

MEZERA est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée, on doit faire preuve de circonspection et ne prescrire MEZERA que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

On recommande d'évaluer la fonction rénale (par exemple, la créatinine sérique), de tous les patients avant le début du traitement et périodiquement pendant celui-ci, surtout pendant la phase initiale de traitement. La néphrotoxicité induite par MEZERA devrait être suspectée chez les patients présentant une dysfonction rénale pendant le traitement. L'utilisation concomitante d'autres agents néphrotoxiques peut augmenter le risque de réactions rénales, ce qui nécessite une fréquence accrue de surveillance de la fonction rénale.

## Respiratoire

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

## Sensibilité/résistance

Certains patients qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent avoir une réaction similaire avec MEZERA ou avec d'autres composés qui contiennent ou qui sont convertis en mésalamine. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors du traitement des patients allergiques à la sulfasalazine en raison du risque potentiel de réactions de sensibilité croisée entre la sulfasalazine et la mésalamine. Ces patients doivent être avisés de discontinuer la thérapie si des signes d'éruption cutanée ou de pyrexie deviennent apparents.

## Syndrome d'intolérance aiguë

L'emploi de MEZERA 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.



## Peau

Réactions cutanées graves :

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mésalamine. La mésalamine doit être arrêtée dès la première apparition des signes et symptômes de réactions cutanées graves, telles que des éruptions cutanées, des lésions des muqueuses, ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Photosensibilité :

Les patients traités par la mésalamine ou la sulfasalazine qui ont des conditions cutanées préexistantes telles que la dermatite atopique et l'eczéma atopique ont signalé des réactions de photosensibilité plus graves. Les patients doivent être avisés d'éviter l'exposition au soleil, de porter des vêtements de protection et d'utiliser un écran solaire à large spectre lorsqu'ils sont à l'extérieur.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Il a été établi que la mésalamine traverse la barrière placentaire, et aucune étude clinique n'a été réalisée chez la femme enceinte. 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 foetale) ont été signalés chez des bébés nés de mères ayant pris de la mésalamine durant la grossesse. Une anasarque foeto-placentaire et une anémie ont été signalées chez un seul et même nourrisson.

MEZERA ne doit être administré aux femmes enceintes que si le bénéfice attendu pour la patiente surpasse nettement les risques pour le fœtus.

#### 7.1.2 Allaitement

Aucune étude clinique contrôlée avec MEZERA n'a été réalisée pendant l'allaitement. Chez les mères qui allaitent, la mésalamine et son principal métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, sont excrétés dans le lait maternel. La concentration de mésalamine est beaucoup plus faible dans le lait maternel que dans le sang de la mère, mais les concentrations du métabolite acide N-acétyl-5-aminosalicylique sont similaires. La prudence devrait être exercée et MEZERA devrait être utilisé chez les mères qui allaitent seulement si les avantages l'emportent sur les risques.

Lorsque MEZERA est administrée à une femme qui allaite, on doit surveiller l'apparition de changements dans la consistance des selles du nourrisson. Si le nourrisson développe une diarrhée, l'allaitement doit être interrompu. Des cas de diarrhée chez les nourrissons allaités exposés à la mésalamine ont été signalés.

#### 7.1.3 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.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Des études cliniques spécifiques avec MEZERA dans la population gériatrique n'ont pas été menées. Certaines études cliniques avec MEZERA ont inclus un nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus. Cependant, les résultats de ces études ne peuvent pas être utilisés pour déterminer si cette population répond différemment des sujets plus jeunes. D'autres données cliniques avec la mésalamine n'ont pas rapporté de différences entre la réponse des personnes âgées et celle des patients plus jeunes. En règle générale, la dose administrée aux personnes âgées doit être choisie avec soin et doit tenir compte de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque ainsi que des maladies et des traitements concomitants.

MEZERA est substantiellement excrété par le rein et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, une surveillance plus étroite de la fonction rénale peut être requise (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables liés au médicament le plus fréquemment signalés dans les études cliniques pivot de la colite ulcéreuse ont été les céphalées, les nausées, les vomissements, la dyspepsie et l'élévation d'aspartate-aminotransférase, l'élévation de gamma-glutamyltransférase, l'élévation d'alanine-aminotransférase et l'élévation de phosphatase alcaline sanguine.

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

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors d'un essai clinique multicentrique, randomisée, à double insu, de 8 semaines pour comparer l'efficacité et l'innocuité de MEZERA (3 g de mésalamine/jour) contre des comprimés de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose (3 g de mésalamine/jour) chez des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée, 131 patients ont reçu MEZERA et 127 patients ont reçu des comprimés de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose. La plupart des réactions indésirables était de sévérité légère à modérée. Les réactions indésirables liés au médicament suivants ont été rapportés :

**Tableau 2 – Réactions indésirables liés au médicament rapportées par au moins 1 % des patients traités avec les comprimés MEZERA dosés à 500 mg, trois fois par jour pour 8 semaines dans l'étude SAT-14**

Réactions indésirables liés au médicament	Groupe de traitement	
	Comprimé de MEZERA 500 mg 3 g/jour n = 131 (%)	Comprimés de 500 mg de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose 3 g/jour n = 127 (%)
<b>Général</b>	<b>18.3%</b>	<b>22%</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	3,8	2,4
Vomissements	1,5	0,0
Dyspepsie	1,5	2,4
<b>Désordres du système nerveux</b>		
Céphalées	7,6	5,5

Lors d'un essai clinique multicentrique, randomisée, à double insu, de 8 semaines pour comparer l'efficacité et la tolérabilité de comprimés de MEZERA 1 g (3 g de mésalamine/jour) contre des comprimés de MEZERA 500 mg (3 g de mésalamine/jour) chez des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée, 151 patients ont reçu les comprimés de MEZERA 1 g et 155 patients ont reçu des comprimés de MEZERA 500 mg. La plupart des réactions indésirables était de sévérité légère à modérée. Les réactions indésirables liés au médicament suivants ont été rapportés :

**Tableau 3 – Réactions indésirables liées au médicament rapportées par au moins 1 % des patients traités avec les comprimés MEZERA dosés à 1 g, trois fois par jour ou les comprimés MEZERA dosés à 500 mg, trois fois par jour pour 8 semaines dans l'étude SAT-25**

Réactions indésirables liés au médicament	Groupe de traitement	
	Comprimé de MEZERA 1 g 3 g/jour n = 151 (%)	Comprimé de MEZERA 500 mg 3 g/jour n = 155 (%)
<b>Général</b>	<b>2,6%</b>	<b>2,6%</b>
<b>Investigations</b>		
Élévation d'aspartate-aminotransférase	1,3	0,6
Élévation de gamma-glutamyltransférase	1,3	0,6
Élévation d'alanine-aminotransférase	0,7	1,3
Élévation de phosphatase alcaline sanguine	0,7	1,3

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

Les autres effets indésirables peu commun (<1%) liés au médicament rapportés avec les comprimés de MEZERA lors des études cliniques pivots inclus :

**Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, diarrhée, dysphagie

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fatigue

**Troubles hépatobiliaires** : hépatite cholestatique

**Infections et infestations** : sinusite

**Épreuves de laboratoire** : élévation de phosphatase alcaline sanguine, sang dans les urines, diminution de l'hémoglobine, élévation de lipase, élévation des transaminases

**Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : tendinite, mal de dos

**Désordres du système nerveux** : migraine

**Troubles psychiatriques** : dépression, insomnie

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : acné, alopecie, éruption cutanée

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

Cette information n'est pas disponible pour MEZERA.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation après la commercialisation de MEZERA . Comme ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition aux médicaments.

**Désordres du sang et du système lymphatique** : altération de la numération du sang (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie)

**Troubles cardiaques** : myocardite (rare [1/1,000]), péricardite (rare)

**Troubles gastro-intestinaux** : flatulences, pancréatite aiguë

**Troubles hépatobiliaires** : modifications des paramètres de la fonction hépatique (élévation des transaminases et des paramètres de cholestase), hépatite, hépatite cholestatique

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité comme l'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, syndrome de lupus érythémateux, pancolite

**Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : myalgie, arthralgie

**Désordres du système nerveux** : neuropathie périphérique

**Grossesse et issues fœtales** : Un travail prématuré, une ectrodactylie, une anémie fœtale, un anasarque fœtal, un oligohydramnios, un syndrome néphrotique congénital et une tachycardie fœtale ont été signalés avec le traitement par la mésalamine.

**Désordres rénaux et urinaires** : altération de la fonction rénale comprenant néphrite interstitielle aiguë et chronique et insuffisance rénale, néphrolithiase

**Troubles de l'appareil reproductif et des seins** : oligospermie (réversible)

**Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : réactions pulmonaires allergiques et fibrotiques (comprenant dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonite)

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : alopécie, photosensibilité (rare)\*, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) , nécrolyse épidermique toxique (NET)†

**\*Photosensibilité** : Des réactions plus graves ont été rapportées chez des patients présentant des problèmes de peau préexistants, tels que la dermatite et l'eczéma atopique.

**†Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)** : Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées dans le cadre de traitements à base mésalamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles (y compris la mésalamine) peut accroître le risque de leucopénie. Des interactions potentielles avec d'autres médicaments peuvent survenir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction en termes de risques comportementaux individuels n'a été établie.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction entre MEZERA et d'autres médicaments n'a été réalisée. Cependant, il y a eu des rapports d'interactions entre des produits contenant de la mésalamine et d'autres médicaments.

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles, y compris la mésalamine, a été rapportée avec la mésalamine administrée par voie orale. Un traitement concomitant par la mésalamine peut accroître le risque de myélosuppression chez les patients traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Une augmentation de la concentration du 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) dans le sang total a été signalée, bien que le mécanisme de cette interaction n'ait pas encore été élucidé.

La mésalamine pourrait également augmenter la toxicité rénale et hématologique du méthotrexate par effet additif et diminuer l'absorption de l'acide folique.

Des précautions doivent être prises lorsque la mésalamine et les sulfamides hypoglycémisants sont prescrits de façon concomitante, car la mésalamine peut aussi amplifier l'effet hypoglycémiant des sulfonyles. Il existe également un risque d'interactions avec les dérivés coumariniques, le furosémide, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, la spironolactone et la sulfapyrazone. Une potentialisation des effets indésirables gastriques des glucocorticoïdes est également possible.

L'utilisation concomitante de mésalamine avec certains agents néphrotoxiques connus, notamment les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'azathioprine, peut augmenter le risque de réactions rénales.

Une interaction théorique entre les salicylates et le vaccin contenant le virus varicelle-zona (vaccin contre la varicelle) peut accroître le risque de syndrome de Reye. Par conséquent, l'utilisation de salicylates (y compris la mésalamine) est déconseillée pendant une période de 6 semaines après la vaccination contre la varicelle.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie. La mésalamine ne doit pas être administrée avec de l'alcool. L'administration concomitante d'alcool pourrait avoir un impact sur le profil de dissolution du comprimé de MEZERA de 1 g. Une étude de dumping de dose d'alcool a montré une libération inacceptable de mésalamine dans un délai de 15 minutes et une modification complète du profil de libération global dans de l'acide hydrochlorique de 0,1 N avec 40 % d'éthanol.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes 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

La mésalamine (5-AAS) est la fraction active de la prodrogue sulfasalazine dont l'action inhibe les maladies intestinales inflammatoires. Le mode d'action de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, 5-AAS) n'est pas totalement élucidé, mais il semble que l'action de celle-ci soit topique plutôt que générale. Les maladies inflammatoires de l'intestin s'accompagnent souvent de réactions tissulaires diffuses, comme l'ulcération et l'infiltration de lymphocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles, de polynucléaires et de phagocytes activés.

L'interférence de la mésalamine sur le métabolisme des leucotriènes ou des prostaglandines peut jouer un rôle important dans la suppression du mécanisme de la réponse inflammatoire. La mésalamine prévient l'accumulation du thromboxane B<sub>2</sub> et de la 6-céto-prostaglandine F<sub>1</sub>. Dans le cadre des études sur la colite induite de façon expérimentale chez les cobayes, la mésalamine et la sulfasalazine ont inversé la sécrétion d'eau et de Cl et augmenté celle de Na<sup>+</sup>. Il a aussi été établi que la sulfasalazine et la mésalamine entravent la migration des polynucléaires, probablement en inhibant la lipoxigénase, et ce, à des concentrations inférieures à celles requises pour inhiber la synthèse des prostaglandines. Il est donc possible que la sulfasalazine et la mésalamine puissent entraver ces deux voies de l'inflammation en inhibant la lipoxigénase.

La sécrétion intestinale est stimulée non seulement par les prostaglandines, mais aussi par les métabolites de l'acide arachidonique produits par la voie de la lipoxigénase. Des métabolites réactifs de l'oxygène sont produits lors de l'activation des phagocytes et du métabolisme de l'acide arachidonique. La mésalamine exerce un effet antioxydant proportionnel à la dose, lequel permet de piéger les radicaux libres dérivés de l'oxygène produits par les phagocytes activés. De plus, la mésalamine se lie à la surface membranaire, ce qui permet une activité antioxydante qui entraîne la rupture de la réaction en chaîne des radicaux libres lorsque la peroxydation est amorcée à l'intérieur de la membrane. La mésalamine a la capacité d'inhiber l'oxydation et sa propagation intramembranaire. Enfin, la mésalamine inhibe aussi la formation des eicosanoïdes et des cytokines.

### 10.2 Pharmacodynamie

Bien que le mode d'action de la mésalamine ne soit pas élucidé, il semble qu'il soit multifactoriel. On présume que la mésalamine entrave le processus inflammatoire en inhibant la synthèse des prostaglandines, en entravant la synthèse des leucotriènes et la migration consécutive des leucocytes, et en agissant comme un puissant capteur de radicaux libres. Quel que soit son mode d'action, la mésalamine semble exercer une action plutôt topique que générale.

### 10.3 Pharmacocinétique

La mésalamine est considérée comme agissant localement dans la lumière du tractus gastrointestinal. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de 5-AAS et de son métabolite principal N-acétyl-5-AAS ne sont pas considérées pertinentes pour l'efficacité. Il n'y a pas d'évidence d'une corrélation quantitative entre des problèmes d'innocuité et les concentrations plasmatiques de 5-AAS ou de son métabolite.

#### Absorption

L'administration orale de comprimés de mésalamine avec un enrobage entérique permet le passage à travers l'estomac intact. En moyenne, la mésalamine apparaît dans le plasma à des concentrations détectables environ 3 à 4 heures après l'administration de comprimés de mésalamine.

#### Distribution

Après l'administration d'un comprimé de MEZERA 500 mg radiomarké, le  $C_{max}$  moyen dans la région iléo-caecale était de 1138 ng/mL et le temps moyen pour atteindre le  $C_{max}$  était de 4,28 heures. La proportion de la quantité totale de mésalamine absorbée dans la jonction iléo-caecale a été calculée à 40 %; la proportion absorbée à la fois dans la jonction iléocaecale et le côlon ascendant a été calculé entre 75 et 80 %.

La libération maximale de 5-AAS se produit dans l'iléum terminale / zone iléo-caecale. Environ 75 à 80 % des concentrations totales absorbées de 5-AAS + N-acétyl-5-AAS est absorbé dans la région iléo-caecale et la zone ascendante du côlon après l'ingestion de comprimés de MEZERA 500 mg. Cependant, lorsque calculé à partir des sécrétions rénales, cela ne représente qu'environ 21% de la dose de 5-AAS administrée. Par conséquent, près de 80 % du 5-AAS des comprimés de MEZERA 500 mg est disponible dans les régions plus distales de l'intestin, provoquant une forte concentration de mésalamine liminale et améliorant l'efficacité thérapeutique.

#### Métabolisme

Le métabolisme de la mésalamine se produit principalement dans la muqueuse intestinale et, dans une moindre mesure, dans le foie. Le principal métabolite est l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, qui, comme le 5-AAS, est principalement éliminé par les voies rénale et fécale. Il semble n'avoir aucune activité thérapeutique ou effets toxiques spécifiques. L'étape d'acétylation semble irréversible. Comme le métabolisme se produit principalement dans la muqueuse intestinale, il n'a pas été possible de différencier entre une forme d'acétylation rapide et lente comme dans le cas de la sulfasalazine / sulfapyridine. La liaison aux protéines plasmatiques de la mésalamine et de la mésalamine acétylée est respectivement de 43% et 78%.

Les répercussions de l'insuffisance rénale et hépatique sur la pharmacocinétique de la mésalamine n'ont pas été évaluées.

#### Élimination

Le 5-AAS est excrété par les reins dans l'urine sous forme libre (5-AAS) et sous forme acétylée (N-acétyl-5-AAS). L'excrétion urinaire du médicament absorbé est rapide, surtout sous la forme du métabolite acétylé. La récupération urinaire à l'état d'équilibre après l'administration quotidienne d'un comprimé de MEZERA 500 mg était de 47,3 mg de 5-AAS et 336,8 mg de N-acétyl-5-AAS.

#### Populations et états pathologiques particuliers

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.



## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les comprimés de MEZERA 500 mg doit être conservé comme suit :

Conserver à température ambiante entre 15 et 25 °C. Garder hors de la portée des enfants. Aucune autre condition de stockage spécifique nécessaire.

Les comprimés de MEZERA 1 g doit être conservé comme suit :

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants. Aucune autre condition de stockage spécifique nécessaire.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

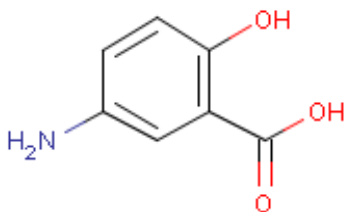
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Mésalazine (INN, Ph. Eur., BP)  
Mésalamine (USAN)  
[aussi appelée acide 5-aminosalicylique (5-AAS)]

Nom chimique : Acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'acide 5-aminosalicylique se présente sous forme de poudre, ou de cristaux, de couleur pratiquement blanc ou légèrement gris ou brun clair à rose.

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %). Se dissout dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans l'acide chlorhydrique dilué.

Point de fusion : environ 265°C (avec décomposition)

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Colite ulcéreuse

**Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la colite ulcéreuse**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SAT-14 (Pivotale)	Étude comparative randomisée, multicentrique, à double insu, double placebo	Administration orale pour 8 semaines de : MEZERA 500 mg, 2 comprimés 3 fois par jour ou Comprimés de mésalamine avec enrobage d'éthylcellulose, 2 comprimés 3 fois par jour	258	41,6 ans (18-81 ans)	M : 52,3% F : 47,7%
SAT-25 (Pivotale)	Étude comparative randomisée, multicentrique, à double insu, double placebo	Administration orale pour 8 semaines de : MEZERA 1 g, 1 comprimé 3 fois par jour ou MEZERA 500 mg, 2 comprimés 3 fois par jour	306	42,4 ans (18-74 ans)	M : 49,7% F : 50,3%

#### Étude SAT-14

L'efficacité des comprimés de MEZERA 500 mg, à une posologie de 3 g/jour, a été démontré dans un essai contrôlé randomisé effectué chez des adultes atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée.

L'objectif principal de l'étude pivot était de comparer l'efficacité, sur une période de 8 semaines, d'une dose quotidienne de 3 g de mésalamine, administré en tant que comprimés de 500 mg soit de MEZERA ou de comprimés avec un enrobage d'éthylcellulose, chez des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée confirmé par endoscopie, défini comme un indice d'activité clinique (IAC) entre 6 et 12, et un indice endoscopique (IE)  $\geq 4$ . Le IAC était une échelle d'indice allant de 0 à 29

points et était la somme des scores de sept variables : fréquence des selles, présence de sang, bien-être général, douleur abdominale, température due à la colite , manifestations extra-intestinales et résultats de laboratoire (vitesse de sédimentation des érythrocytes et hémoglobine). L'échelle de l'indice endoscopique de l'IE peut aller de 0 à un maximum de 12.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission clinique à l'examen final/retrait. La rémission clinique (réponse complète) a été définie par un IAC  $\leq$  4.

L'efficacité des comprimés de MEZERA 1 g, à une posologie de 3 g/jour, a été démontré dans un essai contrôlé randomisé effectué chez des adultes atteints de colite ulcéreuse active.

### Étude SAT-25

L'objectif principal de l'étude pivot était de prouver la non-infériorité d'un traitement de 8 semaines, d'un comprimé de MEZERA 1 g trois fois par jour comparativement à deux comprimés de MEZERA de 500 mg trois fois par jour, chez des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée confirmé par endoscopie, défini comme un indice d'activité clinique (IAC) entre 4 et 12, et un indice endoscopique (IE)  $\geq$  4. Le IAC était une échelle d'indice allant de 0 à 29 points et était la somme des scores de sept variables : fréquence des selles, présence de sang, bien-être général, douleur abdominale, température due à la colite , manifestations extra-intestinales et résultats de laboratoire (vitesse de sédimentation des érythrocytes et hémoglobine). L'échelle de l'indice endoscopique de l'IE peut aller de 0 à un maximum de 12.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients en rémission clinique à la visite 4 lors de la dernière observation reportée. La rémission clinique a été définie comme IAC  $\leq$  4 avec un sous-score de fréquence des selles de 0 (c'est-à-dire < 18 selles/semaine [sous-score IAC de 1]) et un sous-score de saignement rectal de 0 (c'est-à-dire 0-1 selles avec du sang dans ou sur les selles [sous-score IAC de 2 ]).

### Résultats de l'étude

#### Étude SAT-14

**Tableau 5 – Proportion de patients en rémission Clinique (IAC  $\leq$  4) à la fin de l'étude, Étude SAT-14**

	<b>MEZERA Comprimés de 500 mg 3 g/jour</b>	<b>Comprimés de 500 mg de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose 3 g/jour</b>	<b>IC à 95 % (différence dans le taux de rémission)</b>
Ensemble d'analyse selon le protocole	n = 109 69%	n = 106 69%	0.01976 -0.1238, 0.1226)
Ensemble d'analyse en intention de traiter	n = 131 63%	n = 127 64%	0.02120 -0.1259, 0.1073

Note : Un des 127 patient en intention de traiter dans le groupe recevant un comprimé avec enrobage d'éthylcellulose n'était pas évaluable par rapport à la rémission clinique.

IC = Intervalle de confiance

Un total de 260 patients atteint de colite ulcéreuse active (CU) d'intensité légère à modérée ont été randomisés, 258 patients ont été traités et 228 patients ont complétés l'étude. Les 30 patients retirés prématurément pendant le traitement ont été retirés pour manque d'efficacité [10 (3,9%)], manque de coopération [8 (3,1%)], effets indésirables intolérables [9 (3,5%)] ou non satisfaction des critères d'entrées [3 (1,2%)]. La valeur moyenne de IAC au départ était de 8,2 dans les deux groupes de traitement.

La non-infériorité de MEZERA contre un comprimé de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose a été démontré, sur la base d'une marge de non-infériorité moins élevée de -13.0% (valeur de p de 0,01976 avec l'analyse selon le protocole et de 0,02120 avec l'analyse en intention de traiter.

**Tableau 6 – Paramètres d'efficacité secondaire (analyse selon le protocole), Étude SAT-14**

Paramètre d'efficacité	MEZERA Comprimés de 500 mg 3 g/jour n = 109	Comprimés de 500 mg de mésalamine avec un enrobage d'éthylcellulose 3 g/jour n = 106
Changement du nombre de selles par semaine (moyenne (ETM)) :	-15,3 (1,8)	-14,3 (2,0)
Changement du nombre de selles sanglantes par semaine (moyenne (ETM)) :	-13,9 (1,5)	-14,0 (1,6)
Taux de rémission endoscopiques (analyse des n valides) (n/Nt (%)) :	45/107 (42%)	44/102 (43%)
Taux d'amélioration histologiques (n/Nt (%)) :	71/109 (65%) (n.d. : 5)	67/106 (63%) (n.d. : 6)

Notes : Nt' = groupe totale; n.d. = non déterminable (inclus dans le dénominateur); ETM = écart-type de la moyenne  
Amélioration histologique = diminution de l'indice histologique (IH) de  $\geq 1$  point à partir de la valeur au départ jusqu'à 8 semaines.  
Le degré d'inflammation des muqueuses était évalué à une échelle de 5 niveaux comme suit : 0 : « aucun », 1 : « rémission », 2 : « léger », 3 : « modéré » et 4 : « sévère ».

D'autres paramètres d'efficacité secondaires (ensemble d'analyses PP) étaient généralement favorables au paramètre d'efficacité primaire. Le taux de patients en rémission était de 39 % (MEZERA) et de 34 % (comprimés avec enrobage d'éthylcellulose) lorsque la rémission était définie comme AIC <4 avec le nombre de selles = 0 et le nombre de selles sanglantes = 0.

Il est à noter qu'aucun ajustement pour la multiplicité des tests n'a été effectué, par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant la signification statistique des critères d'évaluation secondaires.

## Étude SAT-25

**Tableau 7 – Nombre de patients (%) en rémission clinique à la visite 4 lors de la dernière observation reportée, Étude SAT-25**

	<b>MEZERA Comprimés de 1 g 3 g/jour</b>	<b>MEZERA Comprimés de 500 mg 3 g/jour</b>	<b>Différence entre les proportions [ICR à 95 %]</b>	<b>Valeur de p</b>
Ensemble d'analyse selon le protocole	n = 103 46,6%	n = 114 38,6%	8,0% [-9,6%, 25,2%]	0,0003

Notes : ICR = Intervalle de confiance

Un total de 306 patients ont été randomisés et ont pris au moins une dose du médicament à l'étude et 14 patients ont mis fin prématurément à l'étude. La raison principale la plus fréquente était le manque de coopération du patient (6 patients), le manque d'efficacité (4 patients) et un événement indésirable intolérable (3 patients). D'autres raisons sont appliquées chez 1 patient. Rien n'indiquait que les groupes de traitement étaient différemment affectés par les raisons de retrait. Au total, 291 patients ont participé à la phase de suivi.

L'analyse primaire d'efficacité a été réalisée sur la population par protocole de 217 patients. Vingt-et-un patients ont été exclus de l'analyse par protocole en raison de violations du protocole. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les violations du protocole entraînant l'exclusion des patients de l'ensemble d'analyse par protocole.

La non-infériorité des comprimés de MEZERA à 500 mg par rapport à celui des comprimés de MEZERA à 1 g a été démontrée, sur la base d'une marge de non-infériorité inférieure de -10,0 % (valeurs p de 0,0003 pour l'analyse selon le protocole et < 0,0001 pour l'analyse selon l'intention de traiter).

Des paramètres d'efficacité secondaires (ensemble d'analyse complète) étaient généralement favorables au paramètre principal d'efficacité et ont confirmé les résultats de l'analyse primaire. Il est à noter qu'aucun ajustement en fonction de la multiplicité des tests n'a été effectué. Par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant la signification statistique des critères d'évaluation secondaires.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Les études chez les animaux menées à ce jour ont montré que le rein est le seul organe cible important de la toxicité de la mésalamine chez le rat et le chien. Les lésions causées par des doses élevées de mésalamine (640 mg/kg/jour) étaient une nécrose papillaire et des lésions multifocales du tubule proximal. Les doses sans effet de la mésalamine administré par voie orale chez le rat pendant 13 semaines ont été de 160 mg/kg/jour chez les femelles et de 40 mg/kg/jour chez les mâles (lésions tubulaires minimales et réversibles). Chez le chien, la dose sans effet a été de 40 mg/kg/jour chez les

femelles et les mâles ayant reçu la mésalamine par voie orale pendant 6 mois. Au cours de cette étude de 6 mois sur la toxicité de la mésalamine administrée par voie orale chez le chien, les posologies égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour ont entraîné des lésions rénales semblables à celles décrites chez le rat. Mis à part les lésions gastriques et cardiaques et la myélosuppression observées chez certains rats ayant reçu la mésalamine à raison de 640 mg/kg, considérées comme des effets secondaires de la lésion rénale, aucun autre signe de toxicité générale n'a été signalé à des doses quotidiennes pouvant atteindre 160 mg/kg chez le rat et 120 mg/kg chez le chien sur des périodes de 13 semaines et de 6 mois, respectivement.

Dans le cadre d'une étude de 12 mois sur la toxicité de la mésalamine administré par voie orale chez le chien, des cas de kératoconjonctivite sèche sont survenus à des posologies égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour.

### **Cancérogénicité**

L'administration de mésalamine chez le rat, à des posologies de 0, 50, 100 et 320 mg/kg/jour pendant 127 semaines, n'a été liée à aucune différence significative entre les groupes quant aux décès non planifiés, aux signes cliniques et à la présence de nodules et de masses. Par ailleurs, les évaluations ophtalmoscopiques n'ont révélé aucune modification liée au traitement. Le traitement par la mésalamine n'a pas été associé à des effets oncogènes ni à un risque accru de tumeurs. Les évaluations hématologiques et biochimiques ainsi que les analyses d'urine n'ont révélé aucun signe de toxicité importante après 13, 26 et 52 semaines de traitement.

L'examen des lésions effectué après 127 semaines de traitement a indiqué de légères réactions toxiques liées au médicament et proportionnelles à la dose, telles une atteinte rénale dégénérative et une hyalinisation de la membrane basale tubulaire et de la capsule de Bowman, aux posologies de 100 et de 320 mg/kg/jour. L'ulcération de la muqueuse gastrique et l'atrophie des vésicules séminales étaient aussi plus fréquentes à la posologie de 320 mg/kg/jour.

### **Génotoxicité**

Aucun effet mutagène lié à la mésalamine n'a été observé au cours des épreuves suivantes : test d'Ames, mutation inverse dans une culture d'*E. coli*, test du micronoyau chez la souris, échange de chromatides soeurs et recherche d'aberrations chromosomiques.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Des études de tératologie ont été effectuées avec la mésalamine administrée par voie orale à des doses pouvant atteindre 320 mg/kg/jour chez le rat et 495 mg/kg/jour chez le lapin. Les diverses épreuves effectuées à ce jour ont montré que la mésalamine n'a pas d'effets embryotoxiques et tératogènes chez le rat et le lapin, qu'il ne diminue pas la fertilité chez les rats mâles après l'administration par voie orale de 296 mg/kg/jour pendant 5 semaines, et qu'il n'a pas d'effet indésirable potentiel sur la dernière phase de la gestation, la mise bas, la lactation et le développement des ratons.

### **Toxicologie particulière (Autres études)**

#### *Études sur le potentiel néphrotoxique de l'acide 5-aminosalicylique*

En raison de sa structure apparentée à celles de la phénacétine, des aminophénols et des salicylates, la mésalamine a été incluse dans une série de produits évalués à la suite de l'identification d'une néphropathie chez les humains provoquée par des antipyrétiques/analgésiques. La mésalamine avait entraîné une nécrose papillaire à la suite de l'administration par voie intraveineuse de doses uniques variant de 150 mg/kg à 872 mg/kg en plus d'une nécrose du tubule proximal observée chez des rats ayant reçu de l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin®) et des dérivés de la phénacétine. Ces résultats

sont cohérents avec les changements rénaux observés dans les études de toxicité avec le 5-ASA (voir ci-dessus).

Il a été montré que la mésalamine administrée par voie orale à des rats, à raison de 30 et de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines, n'avait pas eu d'effets indésirables sur la fonction rénale ni produit d'altérations histologiques.

#### *Études chez les animaux*

Dans le cadre des études pharmacologiques chez les animaux, la plupart des analyses ont été effectuées après l'administration de mésalamine par voie orale à raison de 500 mg/kg afin de simuler les conditions en pratique courante. Dans le cadre du test d'œdème de la patte provoqué par l'injection de carragénine, la dose de 200 mg/kg administrée par voie orale s'est révélée inefficace, mais la dose de 500 mg/kg de mésalamine administrée par voie orale a démontré un léger effet anti-inflammatoire.

Aucun effet biologique pertinent n'a été observé avec une dose de 200 mg/kg administrée par voie orale dans le cadre des épreuves de la fonction rénale (natriurèse et diurèse) chez les animaux. Après une dose de 600 mg/kg, on a observé des changements marqués de la fonction rénale : augmentations de l'excrétion urinaire totale, de la natriurèse et de la protéinurie. Par ailleurs, on a observé un nombre accru d'érythrocytes et de cellules épithéliales dans les sédiments urinaires, une réduction de l'excrétion de potassium et une diminution du poids spécifique urinaire. On peut donc conclure de ces données que la mésalamine, même à des doses élevées, n'a pas d'effet sur les paramètres vitaux. Des altérations de la fonction rénale ne sont envisageables que si la mésalamine est administrée à des posologies équivalentes à une dose unique d'au moins 8 à 10 fois la dose quotidienne chez l'humain.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **MEZERA**<sup>®</sup>

#### Comprimés de mésalamine à libération retardée, Norme du fabricant

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

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

- Traitement de la colite ulcéreuse active (inflammation de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum) chez les adultes.

#### Comment **MEZERA** agit-il?

On croit que **MEZERA** agit en interférant sur avec certaines substances chimiques dans votre corps qui causent de l'inflammation (p. ex., les prostaglandines), ce qui aide à réduire l'inflammation (enflure et douleur) au niveau du rectum et de la partie inférieure du côlon.

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

Ingrédient médicinal : Mésalamine, aussi appelée acide 5-aminosalicylique, 5-AAS ou mésalazine.

Ingrédients non médicinaux :

500 mg : Carbonate de sodium, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle, copolymère de méthacrylate butylé basique, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, glycine, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, povidone, silice, stéarate de calcium et talc.

1 g : Cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle (1 :1), copolymère d'acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle (1:2), croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, povidone, silice, stéarate de calcium et talc.

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

Comprimés à libération retardée : 500 mg et 1 g

#### Ne prenez pas **MEZERA** si vous :

- avez une maladie grave des reins.
- avez une maladie grave du foie.
- avez des ulcères d'estomac ou de l'intestin grêle.
- avoir un blocage le long des voies urinaires.
- êtes allergique à ce médicament ou à tout autre ingrédient de **MEZERA**. Voir « Quels sont les ingrédients dans **MEZERA**? » ci-dessus.
- êtes allergique aux salicylates, tels que l'Aspirin<sup>®</sup>.

- êtes incapable d'avaler le comprimé entier, sans le couper ou le mâcher.
- avez moins de 2 ans.

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

- présentez un rétrécissement ou un blocage du tube digestif supérieur (p. ex., sténose du pylore).
- souffrez d'un trouble des reins ou du foie.
- avez une maladie pulmonaires ou respiratoires telle que l'asthme.
- avez déjà souffert d'une inflammation du cœur. Consultez votre médecin si vous pensez que vous avez des problèmes avec votre cœur. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous.
- présentez une sténose du pylore (ce rétrécissement de l'orifice à la sortie de l'estomac prolonge le séjour de toute substance dans l'estomac). En présence d'une sténose du pylore, le comprimé MEZERA peut mettre plus de temps qu'à l'habitude pour atteindre le côlon.
- avez des antécédents d'allergie à la sulfasalazine.
- avez déjà développé une éruption cutanée ou une desquamation de la peau graves, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir utilisé de la mésalamine.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Surveillance et tests :** Pendant le traitement, votre médecin pourrait vouloir vous garder sous étroite surveillance médicale et vous devrez peut-être faire des analyses de sang et d'urine régulières.

**Calculs rénaux :** Des calculs rénaux peuvent se former pendant le traitement par la mésalamine. Les symptômes peuvent comprendre la présence de sang dans les urines, un besoin plus fréquent d'uriner, et une douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aîne. Assurez-vous de boire suffisamment pendant le traitement par MEZERA. Consultez votre médecin pour savoir quelle quantité d'eau ou d'autres liquides vous devriez consommer.

**Réactions cutanées graves :** Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mésalamine. Arrêtez de prendre de la mésalamine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes associés à ces réactions cutanées graves décrites dans le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Grossesse et allaitement :** Si vous êtes enceinte, pourriez ou prévoyez le devenir, vous devriez discuter des risques spécifiques avec votre médecin.

- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez MEZERA. Cela pourrait nuire à votre bébé à naître.
- Mentionnez à votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte ou pensez que vous êtes enceinte durant le traitement avec MEZERA.
- Il a été rapporté que la prise de MEZERA pendant la grossesse cause
  - Un travail précoce
  - Des malformations congénitales chez les bébés. Le bébé peut développer des problèmes rénaux et cardiaques.
- MEZERA est passé dans le lait maternel humain. Parlez à votre médecin de la façon de nourrir votre bébé.

- Si vous allaitez votre bébé pendant que vous prenez MEZERA, votre bébé pourrait développer / commencer à avoir la diarrhée. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de contacter immédiatement votre médecin s'il a la diarrhée. Votre médecin peut vous conseiller d'arrêter d'allaiter votre bébé.

**Sensibilité au soleil :** Si vous souffrez de conditions telles que la dermatite atopique ou l'eczéma, vous pourriez être plus sensible au soleil pendant que vous prenez MEZERA. Votre médecin peut vous dire d'éviter l'exposition au soleil, de porter des vêtements de protection ou d'utiliser un écran solaire à l'extérieur.

**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 MEZERA :**

- Médicament utilisé pour prévenir le rejet de greffe d'organe appelé l'azathioprine
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer tels que la 6-mercaptopurine, la thioguanine et le méthotrexate
- Médicament utilisé pour traiter les caillots sanguins appelé la warfarine
- Médicament utilisé pour traiter la colite ulcéreuse appelé les aminosalicyles (y compris MEZERA)
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que le probénécide et la sulfinpyrazone
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle tels que la spironolactone et le furosémide
- Médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes appelé la rifampicine
- Médicament utilisé pour traiter l'inflammation appelé les corticostéroïdes, par exemple la prednisone
- Vaccin contenant le virus varicelle-zona (vaccin contre la varicelle)

L'utilisation de mésalamine avec des médicaments connus pour affecter les reins peut augmenter le risque de réactions rénales. Ces médicaments comprennent certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'azathioprine.

**Comment prendre MEZERA :**

Prendre les comprimés régulièrement pour que le traitement continue de fonctionner.

Avaler les comprimés entiers, avec du liquide 1 heure avant les repas, le matin, le midi et le soir.

Ne pas écraser, croquer ou couper les comprimés. Ne pas prendre les comprimés avec de l'alcool.

N'arrêter pas de prendre le médicament brusquement.

**Dose habituelle :**

Prendre 2 comprimés de MEZERA 500 mg ou 1 comprimé de MEZERA 1 g, 3 fois par jour (dose totale chez l'adulte : 3 g/jour).

## Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MEZERA, 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 avez oublié une dose de MEZERA, prenez-la dès que vous réalisez votre oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Ne prenez pas une double dose de MEZERA pour compenser.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MEZERA?

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

Les effets secondaires le plus fréquemment signalés sont : les maux de tête, les nausées, les vomissements, l'indigestion, l'élévation du taux des enzymes (ils seront surveillés par des tests de laboratoire et seront adressés par le médecin).

Une aggravation de la colite ulcéreuse peut survenir et se manifester par les symptômes suivants : crampes ou douleurs (intenses) abdominales ou gastriques et diarrhée.

Les autres effets secondaires rapportés avec MEZERA comprennent : difficulté à avaler, fatigue, hépatite cholestatique (une affection du foie accompagnée de symptômes tels que fatigue, nausées, démangeaisons, urine foncée et jaunissement de la peau), infection des sinus, douleur au tendon, mal de dos, dépression, difficulté à dormir, acné, éruption cutanée, trouble de la vision, brûlure, douleur ou inconfort autour de l'anus, ballonnements, étourdissements, maux de tête, perte de cheveux, douleur au muscle ou au à l'articulation, réduction du nombre de spermatozoïdes (réversibles après l'arrêt du médicament), engourdissement des mains et des pieds, diminution du compte de plaquettes dans le sang, réactions pulmonaires allergiques et fibrotiques (comprenant difficulté à respirer, toux, bronchospasme (contraction des poumons), alvéolite (inflammation des alvéoles des poumons), éosinophilie pulmonaire (inflammation des poumons suite à l'augmentation d'un type de globules blancs, les éosinophiles), infiltration des poumons, pneumonite (inflammation des poumons)) et une sensibilité accrue de votre peau au soleil et à la lumière ultraviolette (photosensibilité).

Effets secondaires graves et mesures 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>PEU FRÉQUENT</b>			
<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.		✓	

Effets secondaires graves et mesures 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>RARE</b>			
<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 maux de tête, douleurs aux muscles, mal de gorge, diarrhée ou éruptions cutanées, douleurs aux articulations ou enflure, enflure des jambes et essoufflement.		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Syndrome d'intolérance aiguë :</b> crampes, douleur à l'estomac aiguë, selles fréquentes et sanguinolentes (diarrhée), fièvre, maux de tête et éruption cutanée. Ces symptômes pourraient présager une affection grave qui se produit rarement, mais qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement.		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation et enflure du pancréas) : douleurs abdominales et nausées.		✓	
<b>Réactions cutanées graves</b> incluant syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique : tâches rougeâtres non surélevées, en forme de cibles ou de cercles, sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de			✓

Effets secondaires graves et mesures 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	
symptômes apparentés à ceux de la grippe.			
<b>Troubles sanguins</b> : ecchymoses (« bleus ») de cause inexpliquée, saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), anémie (sensation de faiblesse), fièvre, mal de gorge.		✓	
<b>Troubles rénaux</b> (p. ex., inflammation et lésion des reins ou insuffisance rénale) : présence de sang dans les urines, fièvre, diminution ou augmentation de la quantité d'urines évacuées, altérations 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>Hépatite</b> incluant insuffisance hépatique (inflammation du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.		✓	

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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à 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 les comprimés de MEZERA 500 mg à température ambiante entre 15 et 25 °C.

Conserver les comprimés de MEZERA 1 mg à température ambiante entre 15 et 30 °C.

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

Aucune autre condition de stockage spécifique nécessaire.

### **Pour en savoir davantage au sujet de MEZERA :**

- 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.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-430-0436.

Le présent dépliant a été rédigé par :

#### **AVIR Pharma Inc.**

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

[www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com)

Dernière révision : 5 février 2024

MEZERA® est une marque déposée de Dr. Falk Pharma GmbH, utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.