

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

Pr **MEZERA**[®]

Mésalazine*

Suppositoires, 1 g / suppositoire, Rectale

Mousse, 1 g / actionnement (14 actionnements par canette), Rectale

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

Norme du fabricant

Anti-inflammatoire du tractus gastro-intestinal inférieur, A07EC02

AVIR Pharma Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale :

19 mars 2018

Date de révision :

31 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252654

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	04/2020
7 Mises en garde et précautions, Peau	12/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	13

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	21
14.2	Résultats de l'étude	23
15	MICROBIOLOGIE.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Suppositoires

Les suppositoires MEZERA (mésalazine) sont indiqués pour le traitement de :

- la proctite ulcéreuse aiguë de légère à modérée.

Mousse

Le lavement mousse MEZERA (mésalazine) est indiqué pour le traitement de :

- la colite ulcéreuse légèrement active du côlon sigmoïde et du rectum.

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 suppositoires et le lavement mousse MEZERA (mésalazine) sont contre-indiqués chez :

- les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG <30mL/min/1,73m²) (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 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 mésalazine 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 (mésalazine) 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

- Le dosage quotidien est poursuivi jusqu'à ce qu'une réponse significative soit obtenue ou que le patient atteigne une rémission. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 semaines, afin d'atteindre une rémission endoscopique et/ou histologique.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Suppositoires

La dose habituelle des suppositoires MEZERA est un suppositoire contenant 1 g de mésalazine, auto-administré une fois par jour, au coucher. Le suppositoire doit être conservé pendant 1 à 3 heures, ou plus, pour obtenir le bénéfice maximal. Bien que l'effet des suppositoires puisse être vu en 3 à 21 jours, le traitement habituel est de 3 à 6 semaines, selon les symptômes et les résultats sigmoïdoscopiques.

Mousse

La dose habituelle du lavement mousse MEZERA est deux actionnements (chacun contenant 1 g de mésalazine pour une dose quotidienne totale de 2 g de mésalazine), auto-administrés une fois par jour, au coucher.

Si le patient a de la difficulté à retenir la quantité de mousse libérée avec deux actionnements, la mousse peut être administrée en deux doses séparées : une au coucher et une autre durant la nuit (après l'évacuation de la première dose) ou tôt le matin.

4.4 Administration

- Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les intestins sont évacués avant l'insertion du suppositoire MEZERA et avant l'administration du lavement mousse MEZERA.
- Le lavement mousse MEZERA devrait être utilisée à la température ambiante (entre 15 et pas plus que 30°C). D'abord, apposer un applicateur sur la canette puis secouer pendant 20 secondes avant d'insérer l'applicateur dans le rectum, aussi loin que confortable pour le patient. Pour administrer une dose, le dôme de la pompe est complètement poussé vers le bas et relâché. Notez que la pulvérisation ne fonctionnera correctement que lorsque le dôme de la pompe est dirigé vers le bas.

Après la première ou la seconde activation, selon le besoin du patient individuel (voir ci-dessous), l'applicateur doit être maintenu en position pendant 10 à 30 secondes avant d'être retiré du rectum.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de suppositoire ou de mousse MEZERA est manquée, elle doit être administrée le plus tôt possible, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. 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 des réactions indésirables à la suite d'un surdosage par MEZERA (mésalazine). Cependant, puisque que la mésalazine est un aminosalicylate, 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 mésalazine. Dans des circonstances normales, l'absorption locale de la mésalazine 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
Rectale	Suppositoire, 1 g / suppositoire	Graisse solide (Witepsol H-12)
	Lavement mousse, 1 g / actionnement	Alcool céstostéarylique, edétate disodique, polysorbate 60, propylène glycol, métabisulfite de sodium, avec un propulseur constitué d'un mélange de propane, n-butane et isobutane

Les produits MEZERA (mésalazine) ne contiennent pas de gluten ni de phtalate.

Suppositoires

Chaque suppositoire MEZERA lisse, de couleur beige clair, en forme de torpille, contient 1 g de mésalazine. Chaque boîte contient 6 bandes de 5 suppositoires pour un total de 30 suppositoires.

Mousse

Le lavement mousse MEZERA (mésalazine) de 1 g/actionnement est une mousse ferme, crémeuse, de couleur blanche/grisâtre à légèrement rougeâtre/violet emballée dans un contenant pressurisé en aluminium avec une valve de dosage contenant 80 g de suspension (14 actionnements entraînant chacun la libération de 1 g de mésalazine). La canette de mousse est emballée avec 14 applicateurs en PVC revêtus de paraffine blanche et de paraffine liquide pour l'administration de la mousse. Chaque actionnement de 17,5 à 30 mL fournit 1 g de mésalazine.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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 mésalazine. 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 mésalazine.

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 mésalazine 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.

Le lavement mousse MEZERA contient du propylène glycol qui peut provoquer une acidose lactique, une hyperosmolarité, une hémolyse et une dépression du SNC. Une légère irritation de la peau due au propylène glycol peut survenir. Ce médicament contient de l'alcool cétostéarylique qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, une dermatite de contact).

Cancérogénèse et mutagenèse

Les résultats des études de cancérogénèse chez les animaux et les tests de mutagenicité 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 (18 %), 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.

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 (mésalazine) 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 pris avec une atteinte du foie, lors d'un traitement par la mésalazine. MEZERA est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique (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, des paramètres tels que ALT ou AST), avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant.

Peau

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 mésalazine.

La mésalazine 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.

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 MEZERA et de promédicaments de la mésalazine.

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 %. Il est recommandé de s'assurer que l'apport en liquide est adéquat pendant le traitement.

MEZERA est contre-indiquée 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 de produits renfermant de la mésalazine 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 (mésalazine) 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. Les patients souffrant d'asthme doivent être traités avec précaution avec le lavement mousse MEZERA puisque les sulfites contenus dans la mousse peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Dans des cas isolés, de telles réactions d'hypersensibilité peuvent être expérimentées par les non-asthmatiques.

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 mésalazine traverse la barrière placentaire, et aucune étude clinique n'a été réalisée chez la femme enceinte.

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

Des études chez les animaux n'ont montré aucun effet néfaste sur la fertilité ni lésion chez le fœtus attribuable à la mésalazine (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Cependant, comme les études sur la reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains, MEZERA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le traitement est vraiment nécessaire.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude clinique contrôlée avec MEZERA n'a été réalisée pendant l'allaitement. Chez les mères qui allaitent, la mésalazine et son principal métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, sont excrétés dans le lait maternel. La concentration de mésalazine 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 administré 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 mésalazine ont été signalés.

Le composant propylène glycol de la mousse rectale MEZERA est susceptible d'atteindre le fœtus et se retrouve dans le lait maternel. La prudence devrait être exercée et la mousse rectale de MEZERA devrait être employée chez les mères qui allaitent seulement si les avantages l'emportent sur les risques.

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 mésalazine 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 (mésalazine) 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, il peut être utile de surveiller la fonction rénale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les études randomisées contrôlées ou ouvertes, le profil des effets indésirables global était similaire avec les suppositoires et le lavement mousse MEZERA (mésalazine) chez les patients atteints de colite ulcéreuse légèrement à modérément active. Les suppositoires MEZERA ont été évalués auprès de 200 patients atteints de proctite ulcéreuse. Le lavement mousse MEZERA a été évalué auprès de 332 patients atteints de colite ulcéreuse. Chez les patients ayant participé aux études d'innocuité et d'efficacité, la majorité des sujets n'ont pas présenté d'effets indésirables associées aux formulations rectales de MEZERA. La plus grande partie des effets indésirables observés était d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus communs ont été dans le système gastro-intestinal.

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.

Suppositoires

Lors d'un essai clinique multicentrique (SAS-6/UCA), randomisée, à simple insu, de 6 semaines pour comparer l'efficacité et l'innocuité des suppositoires MEZERA de 1 g (1 g de mésalazine/jour) contre des suppositoires de mésalazine de 500 mg (500 mg 3 fois par jour) chez des patients atteints de proctite ulcéreuse aiguë, 200 patients ont reçu les suppositoires MEZERA de 1 g et 203 patients ont reçu des suppositoires de mésalazine de 500 mg. Le taux de patients ayant signalé au moins un effet indésirable était de 19,0 % dans le groupe ayant reçu les suppositoires de 1 g et de 21,2% dans le

groupe ayant reçu les suppositoires de 500 mg. Les effets indésirables liés au médicament suivants, indépendamment du lien de causalité, ont été rapportés durant l'essai clinique (Tableau 2) :

Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament rapportés par au moins 1 % des patients traités avec les suppositoires MEZERA dosés à 1 g – Étude SAS-6

Effets indésirables liés au médicament	Groupe de traitement	
	Suppositoires MEZERA 1 g par jour n = 200 (%)	Suppositoires de mésalazine 500 mg, 3 fois par jour n = 203 (%)
Désordres du sang et du système lymphatique		
Leucopénie	1,0	0,5
Troubles gastro-intestinaux		
Colite ulcéreuse	1,5	2,5
Constipation	1,5	0,5
Infections and Infestations		
Rhinopharyngite	2,5	3,0
Investigations		
Lipase augmentée	2,0	1,5
Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	1,0	0
Désordres du système nerveux		
Mal de tête	2,5	5,4

Mousse

Lors d'une étude clinique randomisée (SAF-4/UCA), à double insu, contrôlée par placebo, portant sur 111 patients, le taux de patients ayant signalé au moins un effet indésirable était de 29,6% dans le groupe de patient ayant reçu le lavement mousse MEZERA (2 g de mésalazine / jour) et de 42,1% dans le groupe ayant reçu le lavement mousse placebo. Les effets indésirables liés au médicament suivants, indépendamment du lien de causalité, ont été signalés durant l'étude (tableau 3) :

Tableau 3 – Effets indésirables liés au médicament rapportés par au moins 1% des patients traités avec le lavement mousse MEZERA - Étude SAF-4

Effets indésirables liés au médicament	Groupe de traitement	
	Mousse MEZERA 2 g / jour n = 54 (%)	Placebo n = 57 (%)
Désordres du sang et du système lymphatique		
Anémie hypochrome	3,7	5,3
ESR augmenté	1,9	0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	3,7	10,5
Diarrhée	3,7	7,0
Flatulence	1,9	1,8
Hémorroïde	1,9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Condition aggravée*	1,9	5,3
Fièvre	1,9	3,5
Troubles hépatobiliaires		
SGOT augmenté	1,9	1,8
Désordres du système nerveux		
Dyesthésie	3,7	3,5
Mal de tête	3,7	3,5
Troubles psychiatriques		
Hallucination	1,9	0
Troubles du système reproductif et des seins		
Vaginite	1,9	0
Désordres respiratoires, thoraciques et médistinaux		
Pharyngite	5,6	5,3
Toux	1,9	0
Laryngite	1,9	0

* aggravation de la colite ulcéreuse

ESR: taux de sédimentation des érythrocytes, SGOT: transaminase glutamique-oxaloacétique sérique

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables peu communs (<1%) liés au médicament rapportés avec les formulations rectales de MEZERA lors des études cliniques pivots pour les suppositoires ou le lavement mousse inclus les suivants :

Troubles oculaires : troubles visuels

Troubles gastro-intestinaux : gêne/brûlure anal/péri-anal, distension abdominale, colique, météorisme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : irritation au site d'application, douleur au site d'application, malaise

Troubles du système nerveux : étourdissements

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

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

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 (mésalazine). 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. À l'exception des cas où une fréquence est indiquée, la fréquence est très rare (< 1/10,000).

Désordres du sang et du système lymphatique : altération de la numération du sang (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie)

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

Troubles gastro-intestinaux : 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 tissu conjonctif : myalgie, arthralgie

Désordres du système nerveux : neuropathie périphérique

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

Troubles du système 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 : alopecie, photosensibilité (rare)*, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (inconnu), nécrolyse épidermique toxique (NET) (inconnu)†

***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 mésalazine (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 mésalazine) 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 mésalazine et d'autres médicaments.

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles, y compris la mésalazine, a été rapportée avec la mésalazine administrée par voie orale. Un traitement concomitant par la mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine et les sulfamides hypoglycémisants sont prescrits de façon concomitante, car la mésalazine peut aussi amplifier l'effet hypoglycémiant des sulfonamides. Il existe également un risque d'interactions avec les dérivés coumariniques, le furosémide, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, la spironolactone et la sulfinpyrazone. Une potentialisation des effets indésirables gastriques des glucocorticoïdes est également possible.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

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 mésalazine (5-AAS) est la fraction active de la prodrogue sulfasalazine dont l'action inhibe les maladies intestinales inflammatoires. Le mode d'action de la mésalazine (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 mésalazine sur le métabolisme des leucotriènes ou des prostaglandines peut jouer un rôle important dans la suppression du mécanisme de la réponse inflammatoire. La mésalazine prévient l'accumulation du thromboxane B₂ et de la 6-céto-prostaglandine F₁. Dans le cadre des études sur la colite induite de façon expérimentale chez les cobayes, la mésalazine et la sulfasalazine ont inversé la sécrétion d'eau et de Cl et augmenté celle de Na⁺. Il a aussi été établi que la sulfasalazine et la mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine a la capacité d'inhiber l'oxydation et sa propagation intramembranaire. Enfin, la mésalazine inhibe aussi la formation des eicosanoïdes et des cytokines.

10.2 Pharmacodynamie

Bien que le mode d'action de la mésalazine ne soit pas élucidé, il semble qu'il soit multifactoriel. On présume que la mésalazine 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 mésalazine semble exercer une action plutôt topique que générale.

L'administration rectale de mésalazine permet de cibler directement la mésalazine libre sur les sites d'inflammation le long de la lumière muqueuse du rectum, du sigmoïde et du gros intestin distal.

10.3 Pharmacocinétique

La mésalazine 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 considérés 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

Chez les sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de mésalazine, après une dose rectale unique de 1 g de mésalazine (suppositoires MEZERA), étaient de 192 ± 125 ng/mL (de 19 à 557 ng/mL) et celle du métabolite principal N-acétyl- 5-AAS étaient de 402 ± 211 ng/mL (de 57 à 1070 ng/mL). Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale de mésalazine était de $7,1 \pm 4,9$ h (de 0,3 à 24 h). Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 - Niveaux plasmatiques suivant l'administration rectale de suppositoires de mésalazine (1 g)

Paramètre pharmacocinétique	Suppositoire MEZERA dosé à 1 g	
	Mésalazine moyenne# [SD]	N-Acetyl-5-AAS moyenne# [SD]
C _{max} [ng/mL]	192,36 [125,33]	401,58 [210,81]
t _{max} [hr]	7,06 [4,86]	8,81 [5,64]
t _{1/2} [hr]	8,27 [9,86]	10,80 [13,19]
AUC ₍₀₋₂₄₎ [hr*ng/mL]	1933,71 [1765,42]	4893,33 [3767,03]
Ae _{0-24h} [mg]	1,20 [1,07]	94,00 [69,21]
Ae _{0-48h} [mg]	1,43 [1,27]	[83,82]
C _{max} [ng/mL]	192,36 [125,33]	401,58 [210,81]

Moyenne arithmétique

Lors d'une étude en mode ouvert, randomisée, en chassé-croisé, des volontaires sains ont reçu 7 doses de mousse MEZERA, chaque dose composée de 2 actionnements équivalents à 2 g de mésalazine par jour. Les valeurs de C_{max} après la première et la dernière dose (état d'équilibre, 7 doses) sont de 985,1 ng/mL à t_{max} de 2,3 h et de 774,9 ng / mL à t_{max} de 2,4 h, respectivement. Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5 - Niveaux de plasma après l'administration rectale de mousse de mésalazine (2 g)

Paramètre pharmacocinétique chez des sujets sains	Lavement mousse MEZERA (Dose unique de 2 actionnements complets par jour)	
	Mésalazine moyenne [SD]	N-Acetyl-5-AAS moyenne [SD]
Après la 1ère dose		
C _{max} [ng/mL]	985,1 [682,4]	1216,1 [649,1]
t _{max} [hr]	2,3 [1,3]	2,9 [1,0]

Paramètre pharmacocinétique chez des sujets sains	Lavement mousse MEZERA (Dose unique de 2 actionnements complets par jour)	
	Mésalazine moyenne [SD]	N-Acetyl-5-AAS moyenne [SD]
t _{1/2} [hr]	2,4 [2,0]	4,3 [3,2]
AUC _(0-∞) [hr*ng/mL]	3794,3 [2568,2]	8462,1 [6025,8]
Ae _{0-48h} [mg]	2,1 [1,8]	136,7 [121,0]
Après la 7e dose (État d'équilibre)		
C _{max} [ng/mL]	774,9 [434,5]	955,0 [365,4]
t _{max} [hr]	2,4 [1,1]	3,1 [1,7]
t _{1/2} [hr]	5,5 [4,8]	3,6 [1,9]
AUC _(0-∞) [hr*ng/mL]	3541,0 [2730,4]	6738,3 [3938,0]
Ae _{0-48h} [mg]	4,7 [6,5]	138,8 [111,2]
C _{max} [ng/mL]	774,9 [434,5]	955,0 [365,4]
t _{max} [hr]	2,4 [1,1]	3,1 [1,7]

Moyenne arithmétique

Dans une étude en mode ouvert, non randomisée, à dose unique, des patients atteints de proctite ulcéreuse active ou de proctosigmoïdite ont reçu une dose unique de mousse MEZERA composée de 2 actionnements, équivalant à 2 g de mésalazine. Les résultats ont montré une C_{max} de 1661,3 ng/mL pour 5-AAS à t_{max} de 1,3 heure et, pour N-acetyl-5-AAS, une C_{max} médiane de 1579,3 ng/mL à un t_{max} de 2,4 heures. La récupération urinaire du 5-AAS + N-acetyl-5-AAS dans les 48 heures suivant l'application d'une dose unique de 2 g de mésalazine était de 5,5%. Les données pharmacocinétiques du lavement mousse MEZERA chez les patients atteints de proctite ulcéreuse active ou de proctosigmoïdite sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 - Niveaux plasmatiques après administration rectale de mousse de mésalazine (2 g) chez les patients atteints de proctite ulcéreuse active ou de proctosigmoïdite

Paramètre pharmacocinétique chez les patients	Lavement mousse MEZERA (Dose unique de 2 actionnements)	
	Mésalazine moyenne [SD]	N-Acetyl-5-AAS moyenne [SD]
C _{max} [ng/mL]	1661,3 [1238,4]	1579,3 [948,3]
t _{max} [hr]	1,3 [1,0]	2,4 [0,9]
t _{1/2} [hr]	1,6 [1,1]	2,6 [1,6]
AUC _(0-∞) [hr*ng/mL]	5285,1 [3325,9]	7967,0 [4412,4]
Ae _{0-48h} [μMol]	[105,2]	812,3 [465,6]

Moyenne arithmétique

Distribution :

Un certain degré de distribution de la mésalazine contenue dans les suppositoires s'effectue dans le tissu rectal. Chez les patients atteints de proctite ulcéreuse traités par des suppositoires de mésalazine à 1 g, les concentrations de mésalazine et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-acétyl-5-AAS) dans le tissu rectal n'ont pas été mesurées de façon rigoureuse.

Une étude combinée pharmacoscintigraphique/pharmacocinétique a démontré que la distribution du lavement mousse MEZERA est homogène et rapide et est presque complète en 1 heure. Elle atteint les régions intestinales du rectum, du côlon sigmoïde et le côté gauche du côlon selon l'étendue de l'inflammation.

Le tableau 7 ci-dessous montre la distribution rectale et intestinale du lavement mousse MEZERA chez les sujets sains. Le tableau 8 ci-dessous montre la distribution rectale et intestinale du lavement mousse MEZERA chez les patients atteints de colite ulcéreuse gauche.

Tableau 7 - Distribution rectale et colique du lavement mousse MEZERA chez des sujets sains

Région de distribution	Lavement mousse MEZERA, dose de 2 g	
	5 min [% de la dose total]	12 heures [%de la dose total]
Côlon ascendant	0	0
Côlon transverse	0	0
Côlon descendant	0	7,00
Sigmoïde	28,50	28,50
Rectum	46,25	39,50

Tableau 8 - Distribution rectale et colique du lavement mousse MEZERA chez les patients atteints de colite ulcéreuse du côté gauche

Région de distribution	Lavement mousse MEZERA, dose de 2 g	
	5 min [% de la dose total]	12 heures [%de la dose total]
Côlon ascendant	0	0
Côlon transverse	0	0
Côlon descendant	0	5,00
Sigmoïde	33,60	22,20
Rectum	66,40	52,80

Métabolisme :

Le métabolisme de la mésalazine 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 mésalazine et de la mésalazine acétylée est respectivement de 43% et 78%.

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

Élimination

La mésalazine et son métabolite N-acétyl-5-AAS sont éliminés par les fèces (partie principale), par les voies rénale (varie entre 20 et 50%, selon le type d'application, la préparation pharmaceutique et la voie de libération de la mésalazine, respectivement) et biliaire (partie mineure). L'excrétion rénale se produit principalement sous forme de N-Ac-5-AAS. Environ 1% de la dose totale de mésalazine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel principalement sous forme de N-acétyl-5-AAS.

Chez les sujets sains, après une dose rectale unique de 1 g de mésalazine (suppositoire MEZERA dosé à 1 g) environ 14% de la dose de 5-AAS administrée ont été retrouvés dans l'urine en 48 heures.

Sur la base des données d'excrétion urinaire, seulement environ 8% de la mésalazine dans le lavement mousse rectale est absorbée par le compartiment systémique.

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Suppositoires

Les suppositoires MEZERA (mésalazine) doivent être conservés à une température entre 15 et 30°C. Tenir à l'écart de la chaleur directe, de la lumière et de l'humidité.

Mousse

Le lavement mousse MEZERA doit être conservé entre 15 et 30 °C. Contenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, poêles ou autres sources de chaleur. Ne pas percer le contenant, ni le jeter au feu, ni le conserver à des températures dépassant 50 °C. Jeter 12 semaines après la première utilisation. Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

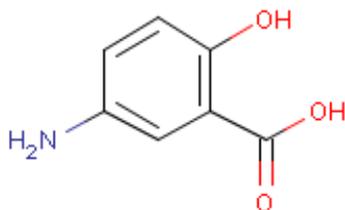
Substance pharmaceutique

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 : 272°-280°C

14 ESSAIS CLINIQUES

Deux essais cliniques pivots ont été conduites pour MEZERA (mésalazine) : une étude pivot pour les suppositoires MEZERA de 1 g et une étude pivot pour le lavement mousse MEZERA de 1 g/actionnement.

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

Tableau 9 – 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 (ITT/PP) (n)	Âge moyen (Tranche) ^a	Sexe Ethnicité ^a
Suppositoires, 1 g (patients atteints de proctite ulcéreuse de légèrement à modérément active)					
SAS-6	Étude comparative randomisée, multicentrique, à simple insu, contrôlée par un actif, en groupe parallèle	Médicament à l'étude : Suppositoire MEZERA de 1 g – 1 fois par jour X 6 semaines Dose quotidienne : 1 g Médicament de référence : Suppositoire de mésalazine de 500 mg – 3 fois par jour X 6 semaines Dose quotidienne : 1,5 g <i>Par la voie rectale</i>	200/182 203/172	42 ans (18-74 ans)	M : 44% F : 56% Caucasien : 100%

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (ITT/PP) (n)	Âge moyen (Tranche) ^a	Sexe Ethnicité ^a
Lavement mousse, 1 g/actionnement (patients atteints de colite ulcéreuse distale de légèrement à modérément active)					
SAF-4	Étude randomisée, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèle	Mousse MEZERA 1 g – 2 actionnements par jour X 6 semaines	54/42	45 ans (19 – 69 ans)	M : 44% F : 56%
		Placebo, 2 actionnements par jour X 6 semaines <i>Par la voie rectale</i>	57/38		

ITT = analyse en intention de traiter; PP – analyse selon le protocole (population d'analyse de l'efficacité)

^a analyse en intention de traiter

Pour les deux études, le traitement a été auto-administré par le patient.

Suppositoires

L'efficacité et l'innocuité clinique des suppositoires MEZERA de 1 g ont été démontré dans l'étude SAS-6, une étude d'équivalence thérapeutique de 6 semaines, randomisée, multicentrique, en groupe parallèle, comprenant 403 patients atteints de la proctite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée.

Les sujets étaient randomisés pour recevoir les suppositoires MEZERA de 1 g une fois par jour ou les suppositoires de mésalazine de 0,5 g trois fois par jour pour une période de 6 semaines. Le paramètre d'efficacité primaire était la rémission clinique définie par l'indice d'activité de la maladie (DAI, pour *disease activity index*) < 4 à la dernière visite (semaine 6) ou au retrait. L'indice d'activité de la maladie était défini par la somme des scores de quatre paramètres : la fréquence hebdomadaire de selles, la fréquence hebdomadaire de saignements rectaux, l'aspect de la muqueuse et l'évaluation du médecin de l'activité de la maladie.

Les deux groupes de traitements n'ont montré aucune différence significative en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques au départ. La majorité des patients (75,2%) avaient une maladie récurrente au départ. La durée médiane de la dernière phase de rémission était de 6 mois. Seule une petite proportion (4,5%) avait eu des opérations intestinales antérieures. Le nombre moyen de selles par semaine était de 22,9 (SD 14,6) et le nombre moyen de selles sanglantes par semaine était de 15,4 (SD 13,2). La durée médiane de la proctite ulcéreuse était de 2,2 ans dans le groupe ayant reçu des suppositoires MEZERA de 1 g une fois par jour et de 3,8 ans dans le groupe ayant reçu des suppositoires de mésalazine de 500 mg trois fois par jour. Les deux groupes de traitements n'ont montré aucune différence significative en ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie au départ.

Mousse

L'efficacité et l'innocuité clinique du lavement mousse MEZERA ont été démontré dans une étude randomisée, multicentrique, à double insu, avec deux groupes en parallèle, contrôlée par un placebo (SAF-4). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité du lavement mousse MEZERA de 2 g comparativement au lavement mousse placebo administré par la voie rectale quotidiennement. Un nombre de 111 patients ont été randomisés, dont 54 pour MEZERA (mésalazine) et 57 pour le traitement placebo.

L'évaluation de l'efficacité primaire était l'évaluation de la rémission clinique à la fin de l'étude définie par un score de ≤ 4 de l'index de l'activité clinique (IAC), associé à une diminution d'au moins de 2 points. Les paramètres d'efficacité secondaires évaluaient l'index endoscopique et l'index histologique, les évaluations globales par le patient et l'investigateur.

Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les groupes. La proportion des patients atteints de proctite était inférieure dans le groupe ayant reçu le lavement mousse MEZERA comparativement au groupe ayant reçu le placebo (24,1% contre 35,1%). La durée de la maladie était plus longue dans le groupe recevant le lavement mousse MEZERA (médiane de 33,2 mois contre 15,4 mois). Toutefois, le temps depuis une épisode récente (1,8 mois) et les mesures de sévérité de la maladie étaient similaires entre les groupes.

14.2 Résultats de l'étude

Suppositoires

Tableau 10 – Rémission clinique (DAI < 4) à la fin de l'étude - Étude SAS-6

	Nombre (%) de patients avec une rémission clinique à l'examen final/retrait		Différence entre les proportions ^a [IC à 95%]	Valeur de p^b
	MEZERA 1 g 1 fois/jour	Mésalazine 500 mg 3 fois/jour		
Selon le protocole	160 (87,9%)	156 (90,7%)	-2,8% [-9,2%; 3,6%]	0,00027
Intention de traiter	168 (84,0%)	172 (84,7%)	-0,7% [-7,8%; 6,4%]	0,00008

^a Différence entre les proportions [MEZERA 1 g une fois par jour – mésalazine 0.5 g trois fois par jour]; intervalle de confiance asymptotique (IC).

^b Valeur de p observée (un côté).

IC = intervalle de confiance; DAI = index d'activité Clinique (Disease activity index)

La majorité des patients dans les deux groupes a atteint la rémission clinique à la fin de l'étude (Tableau 10).

Tableau 11 – Paramètres secondaires (DAI, IAC, IH and IE) à la fin de l'étude (selon le protocole) – Étude SAS-6

Changement	Index d'activité de la maladie ^a		Index d'activité clinique ^b		Index histologique		Index endoscopique ^b	
	MEZERA 1 g 1 fois/jour n = 182	Mésalazine 500 mg 3 fois/jour n = 172	MEZERA 1 g 1 fois/jour n = 182	Mésalazine 500 mg 3 fois/jour n = 172	MEZERA 1 g 1 fois/jour n = 182	Mésalazine 500 mg 3 fois/jour n = 172	MEZERA 1 g 1 fois/jour n = 176	Mésalazine 500 mg 3 fois/jour n = 164
Rémission	87,9%	90,7%	87,9%	92,4%	2,2% ^c	2,9% ^c	84,7%	89,6%
Amélioration ^e	9,3%	7,0%	94,5%	93,6%	62,6%	60,5%	10,8%	6,1%
Aucun changement	1,6%	1,2%	n.d.	n.d.	31,3%	33,7%	4,5%	4,3%
Détérioration	1,1%	1,2%	n.d.	n.d.	3,8%	2,9%	---	---

^a Rémission: DAI < 4 à la dernière observation reportée (LOCF); Amélioration/Détérioration : diminution/augmentation de ≥ 1 point de la valeur de base à la dernière observation reportée (LOCF) et > 3 à la dernière observation reportée (LOCF).

^b Rémission: IAC ≤ 4 à la dernière observation reportée (LOCF); Amélioration : diminution de l'IAC de ≥ 1 point de la valeur de base à la dernière observation reportée (LOCF).

^c Patients avec IH = 0 à la base et à l'examen final (cette variable n'a pas une catégorie de rémission.)

^d Rémission: IE < 4 à l'examen final; Amélioration/Détérioration: diminution/augmentation de ≥ 1 point de la valeur de base à l'examen final et IE ≥ 4

^e Les patients avec une rémission n'ont pas été inclus dans le nombre de patients avec une amélioration.

DAI = Index d'activité Clinique (Disease Activity Index); IAC = Index d'activité clinique; IH = Index histologique; IE = Index endoscopique; LOCF = dernière observation reportée (Last observation carried forward)

Les paramètres secondaires d'amélioration des évaluations endoscopiques et histologiques ont monté une rémission/normalisation ou amélioration chez la majorité des patients (Tableau 11).

Les suppositoires MEZERA de 1 g une fois par jour et les suppositoires de mésalazine trois fois par jour étaient tous les deux efficaces chez les patients atteints de proctite ulcéreuse active. Les suppositoires MEZERA de 1 g une fois par jour était thérapeutiquement équivalent aux suppositoires de mésalazine 500 mg trois fois par jour. Les deux produits étaient bien acceptés par les patients, mais les patients préféraient administrer des suppositoires une fois par jour.

Mousse

Tableau 12 – Mousse MEZERA - Résultats d'efficacité sur la colite ulcéreuse distale active (analyse selon l'intention de traiter) – Étude SAF-4 (LOCF)

Paramètres	Mousse MEZERA 2 g 1 fois/jour	Placebo	Valeur de p
Patients en rémission clinique (IAC ≤ 4, et ΔIAC ≥ 2 à la fin de l'étude) [n (%)]	35/54 (64.8%)	23/57 (40.4%)	0.0082
ΔIAC à la fin de de l'étude [moyenne (ET)]	2.1 (2.4)	3.1 (2.7)	n.s.

Paramètres	Mousse MEZERA 2 g 1 fois/jour	Placebo	Valeur de p
Diminution du Nombre de selles/semaine [moyenne (ET)]	-14.1 (13.0)	-10.9 (13.8)	n.s.
Patients en rémission endoscopique (IE < 4) à la fin de l'étude [n (%)]	26/46 (56.5%)	17/46 (37.0%)	0.047
Patients avec une amélioration histologique (Δ IH \geq 1) à la fin de l'étude [n (%)]	26/44 (59.1%)	18/44 (40.9%)	n.s.

IAC = Index d'activité clinique (0-29); IE = Index endoscopique (0-12); IH = Index histologique (1-5); n.s. = non significatif; ET = Écart-type

Le taux de réponse (paramètre d'efficacité primaire) était significativement supérieur dans le groupe recevant MEZERA (64,8%) comparativement au groupe placebo (40,4%). La fréquence de patients avec une rémission endoscopique était significativement plus élevée dans le groupe recevant MEZERA (56,5%) comparativement au groupe placebo (37,0%). L'index histologique a démontré une tendance à une plus grande amélioration dans le groupe de patients recevant MEZERA (Tableau 12).

La fréquence relative des patients ayant expérimenté un échec de traitement était généralement faible dans les deux groupes de traitement. Étant donné le faible nombre d'échec de traitement dans les deux groupes, le plus faible taux d'échec de traitement dans le groupe de patients recevant MEZERA (9/54; 16,7%) n'a pas atteint une différence significative comparativement au groupe placebo (12/57; 21,1%).

Cette étude a démontré que l'administration du lavement mousse MEZERA à une dose de 2 g de mésalazine, une fois par jour pour 6 semaines, est un traitement efficace et bien toléré pour la proctite, la proctosigmoïdite ou la colite ulcéreuse du côté gauche légères à modérées avec une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo.

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 mésalazine chez le rat et le chien. Les lésions causées par des doses élevées de mésalazine (640 mg/kg/jour) étaient une nécrose papillaire et des lésions multifocales du tubule proximal. Les doses sans effet de la mésalazine 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 mésalazine par voie orale pendant 6 mois. Au cours de cette étude de 6 mois sur la toxicité de la mésalazine administrée par voie orale chez le chien, les posologies égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose intra-rectale recommandée chez l'humain, selon la surface corporelle) 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 mésalazine 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 mésalazine administrée 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 la mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine administrée par voie orale à des doses pouvant atteindre 320 mg/kg/jour chez le rat et 495 mg/kg/jour chez le lapin (environ 1,7 et 5,4 fois la dose intra-rectale recommandée chez l'humain). Les diverses épreuves effectuées à ce jour ont montré que la mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine 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 la mésalazine (voir ci-dessus).

Il a été montré que la mésalazine 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.

Étude sur l'irritation au suppositoire de mésalazine

La tolérance locale aux suppositoires MEZERA de 1 g a été testée sur une période de 28 jours chez les chiens avec une administration rectale de 100 mg/kg p.c./jour (approximativement 7 fois plus que la dose rectale quotidienne recommandée chez l'humain). À cette dose, aucune réaction d'intolérance local ou systémique n'a été observée.

Étude sur l'irritation locale à la mousse de mésalazine chez le chien

La tolérance locale du lavement mousse MEZERA a été testée sur une période de 14 jours chez le chien recevant une dose rectale quotidienne de 4 g de mousse, ce qui correspond à 880 mg/animal/jour de mésalazine (approximativement 3 fois plus que la dose rectale quotidienne recommandée chez l'humain). Les examens macroscopique et histopathologiques du rectum et du côlon n'ont révélé aucun changement considéré relié au traitement avec le lavement mousse MEZERA.

Études chez les animaux

Dans le cadre des études pharmacologiques chez les animaux, la plupart des analyses ont été effectuées après l'administration de mésalazine 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 mésalazine 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 mésalazine, 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 mésalazine 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**[®]

Suppositoires de mésalazine, 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 proctite ulcéreuse active de légère à modérée. La proctite ulcéreuse est une condition où votre rectum devient inflammé et développe des plaies ou des ulcères.

Comment **MEZERA** agit-il?

On croit que **MEZERA** agit en interférant avec certains médiateurs 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 : Mésalazine, aussi appelée acide 5- aminosalicylique, 5-AAS ou mésalamine.

Ingrédient non médicinal : Graisse solide (Witepsol H-12). Les produits **MEZERA** ne contiennent pas de gluten, ni de phtalate.

MEZERA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suppositoires de 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 de **MEZERA**? » ci-dessus.
- êtes allergique aux salicylates, tels que l'Aspirin[®].
- 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 :

- 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 que faire à leur sujet » ci-dessous.
- 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 mésalazine.

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 mésalazine. 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 mésalazine. Arrêtez de prendre de la mésalazine 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.

- Mentionnez à votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte ou pensez que vous êtes enceinte durant le traitement avec MEZERA.
- 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.

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

- 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

L'utilisation de mésalazine 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 :

Le traitement est habituellement continué pour au moins 6 semaines.

Ne pas prendre par la bouche.

Si possible, allez aux toilettes et videz vos intestins avant l'administration.

1. Détachez un suppositoire de la bande.
2. Retirez l'emballage en plastique.
3. Ne manipulez pas trop le suppositoire comme il fond à la chaleur du corps.
4. Insérer doucement et complètement le suppositoire dans le rectum, l'extrémité pointue en premier.
5. Peut-être plus facile à insérer avec une petite quantité de gel lubrifiant sur la pointe.

Dose habituelle :

Vous devez utiliser les suppositoires MEZERA régulièrement et de manière constante afin d'obtenir l'effet désiré.

1 suppositoire (1 g) est inséré dans le rectum, une fois par jour, au coucher. Pour un bénéfice maximal, essayer de garder le suppositoire dans le rectum pour au moins une à trois heures.

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 : douleur abdominale, sensation de touchée anormale, diarrhée, constipation, ou flatulence (gaz).

Les autres effets secondaires rapportés avec MEZERA comprennent : 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 tendon, 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 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	
PEU COURANT			
Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans les reins) : sang dans les urines, besoin plus fréquent d'uriner, et douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aîne.		✓	
RARE			
Myocardite/péricardite (inflammation du muscle du cœur et de son enveloppe (péricarde)) : battements de cœur anormaux, douleur à la poitrine pouvant ressembler à une crise cardiaque, fatigue, fièvre et autres signes d'infection, notamment maux de tête, douleurs aux muscles, mal de gorge, diarrhée ou éruptions cutanées, douleurs aux articulations ou enflure, enflure des jambes et essoufflement.		✓	

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	
TRÈS RARE			
Syndrome d'intolérance aiguë : 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.		✓	
Pancréatite (inflammation et enflure du pancréas) : douleurs abdominales et nausées.		✓	
Réaction allergique : enflure de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer et apparition d'une éruption cutanée.			✓
Troubles sanguins : ecchymoses (« bleus ») de cause inexpliquée, saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), anémie (sensation de faiblesse), fièvre, mal de gorge.		✓	
Troubles rénaux (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).		✓	
Hépatite incluant insuffisance hépatique (inflammation du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.		✓	

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	
INCONNU			
Réactions cutanées graves 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 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 courriel, 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 :

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

Les suppositoires MEZERA doivent être conservés à une température entre 15 et 30°C. Tenir à l'écart de la chaleur directe, de la lumière et de l'humidité.

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 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

Dernière révision : 31 décembre 2021

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **MEZERA**[®]

Lavement mousse de mésalazine, 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 la colite ulcéreuse modérément active. La colite ulcéreuse est une condition dans laquelle le côlon (intestin) et le rectum deviennent inflammés et développent des plaies ou des ulcères.

Comment **MEZERA** agit-il?

On croit que **MEZERA** agit en interférant avec certains médiateurs 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 : Mésalazine, aussi appelée acide 5- aminosalicylique, 5-AAS ou mésalamine.

Ingrédients non médicinaux : Alcool cétostéarylique, edétate disodique, polysorbate 60, propylène glycol, métabisulfite de sodium, avec un propulseur constituer d'un mélange de propane, n-butane et isobutane. Les produits **MEZERA** ne contiennent pas de gluten, ni de phtalate.

MEZERA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Lavement mousse de 1 g / actionnement

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 de **MEZERA**? » ci-dessus.
- êtes allergique aux salicylates, tels que l'Aspirin[®].
- 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 :

- 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 que faire à leur sujet » ci-dessous.
- 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 mésalazine.

Autres mises en garde à connaître :

Le lavement mousse MEZERA contient du propylène glycol et de l'alcool cétostéarylique, ce qui peut causer :

- une accumulation d'acidité dans le sang (acidose lactique), avec des symptômes de douleurs musculaires, une respiration rapide, des nausées et des douleurs à l'estomac.
- des problèmes de glycémie (hyperosmolalité) avec symptômes de soif excessive, sécheresse de la bouche, augmentation de la miction, fièvre, somnolence, confusion et hallucinations.
- des problèmes sanguins (hémolyse) avec des symptômes de peau pâle, de fatigue, de faiblesse, de fièvre, de signes de confusion, de vertiges ou d'étourdissement.
- une dépression du système nerveux central (SNC), avec des symptômes de diminution du rythme cardiaque, de diminution du rythme respiratoire et de perte de conscience.
- des réactions cutanées.

Arrêtez de prendre MEZERA et parlez à votre médecin si vous rencontrez l'un de ces problèmes pendant votre traitement.

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 mésalazine. 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 mésalazine. Arrêtez de prendre de la mésalazine 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.

- Mentionnez à votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte ou pensez que vous êtes enceinte durant le traitement avec MEZERA.

- 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.

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
- 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

L'utilisation de mésalazine 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.

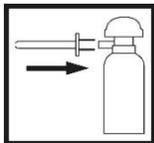
Comment prendre MEZERA :

Le traitement est habituellement continué pour au moins 6 semaines.

Si possible, allez aux toilettes et videz vos intestins avant l'administration.

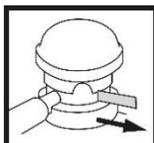
Préparer à utiliser la mousse :

Figure 1



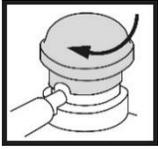
1. Conservez et utilisez le lavement mousse MEZERA à la température ambiante (15 - 30°C).
2. Poussez l'applicateur fermement dans l'embout de pulvérisation de la canette (Figure 1).
3. Secouer la canette pendant 20 secondes.

Figure 2



4. Retirez la languette de sécurité sous le dôme de la pompe (Figure 2).

Figure 3



5. Tournez le dôme sur le dessus de la cannette jusqu'à ce que la fente semi-circulaire soit aligné avec l'embout de pulvérisation (Figure 3). La cannette est maintenant prête à être utilisée.

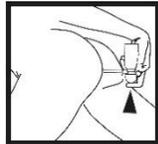
Utiliser la mousse :

Figure 4



6. Placez votre index sur le dessus du dôme de la pompe. Tourner la cannette à l'envers (Figure 4). La cannette ne fonctionnera que lorsque le dôme de la pompe est dirigé vers le bas.

Figure 5



7. Insérez l'applicateur dans le rectum aussi profondément que possible (Figure 5). La meilleure façon d'y parvenir est de placer un pied sur une chaise ou un tabouret.

8. Abaissez complètement le dôme de la pompe une fois. Relâcher lentement.

9. Attendez 10-15 secondes pour que la mousse soit délivrée. Pour la deuxième pulvérisation, abaissez le dôme de nouveau et relâche lentement. Attendez encore 10-15 secondes.

Figure 6



10. Retirez l'applicateur et jetez-le dans le sac en plastique fourni (Figure 6). Prenez-en un nouveau pour chaque utilisation.

11. Lavez vos mains et essayez de ne pas évacuez vos intestins jusqu'au lendemain matin.

Dose habituelle :

Vous devez utiliser le lavement mousse MEZERA régulièrement et de manière constante afin d'obtenir l'effet désiré.

2 actionnements (pulvérisation) (1 g / pulvérisation) une fois par jour, au coucher. Si vous avez de la difficulté à retenir cette quantité de mousse, la mousse peut être utilisée en deux doses séparées : une au coucher et une autre durant la nuit ou tôt le matin (après l'évacuation de la première dose). La mousse est fournie avec 14 applicateurs à usage unique. Chaque canette contient suffisamment de mousse pour 14 actionnements (pulvérisation). Les applicateurs peuvent être utilisés afin de suivre votre traitement (nombre de doses utilisées/restantes).

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 : douleur abdominale, sensation de touchée anormale, diarrhée, constipation, ou flatulence (gaz).

Les autres effets secondaires rapportés avec MEZERA comprennent : 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 tendon, 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 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	
PEU COURANT			
Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans les reins) : sang dans les urines, besoin plus fréquent d'uriner, et douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aîne.		✓	
RARE			
Myocardite/péricardite (inflammation du muscle du cœur et de son enveloppe (péricarde)) : battements de cœur anormaux, douleur à la poitrine pouvant ressembler à une crise cardiaque, fatigue, fièvre et autres signes d'infection, notamment maux de tête, douleurs aux muscles, mal de gorge, diarrhée ou éruptions cutanées, douleurs aux articulations ou enflure, enflure des jambes et essoufflement.		✓	

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	
TRÈS RARE			
Syndrome d'intolérance aiguë : 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.		✓	
Pancréatite (inflammation et enflure du pancréas) : douleurs abdominales et nausées.		✓	
Réaction allergique : enflure de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer et apparition d'une éruption cutanée.			✓
Troubles sanguins : ecchymoses (« bleus ») de cause inexpliquée, saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), anémie (sensation de faiblesse), fièvre, mal de gorge.		✓	
Troubles rénaux (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).		✓	
Hépatite incluant insuffisance hépatique (inflammation du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.		✓	

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	
INCONNU			
Réactions cutanées graves 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 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 courriel, 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 :

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

Le lavement mousse MEZERA doit être conservé entre 15 et 30 °C. Contenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, poêles ou autres sources de chaleur. Ne pas percer le contenant, ni le jeter au feu, ni le conserver à des températures dépassant 50 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler. Jeter 12 semaines après la première utilisation.

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 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

Dernière révision : 31 décembre 2021

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