

# Monographie

Pr **MESASAL**<sup>®</sup>

Comprimés entérosolubles  
d'acide 5-aminosalicylique  
à 500 mg

**Anti-inflammatoire des voies intestinales basses**

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

Date de révision :  
14 juillet 2008

N<sup>o</sup> de contrôle :  
122662

**2008 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.**  
<sup>®</sup> MESASAL est une marque déposée, GlaxoSmithKline Inc.

14 juillet 2008

# Monographie

## MESASAL<sup>®</sup>

(acide 5-aminosalicylique)

Comprimés entérosolubles

### Pharmacologie clinique

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

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

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

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

## **Indications et utilisation clinique**

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

## **Contre-indications**

MESASAL<sup>®</sup> (acide 5-aminosalicylique) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux salicylates.

MESASAL<sup>®</sup> est contre-indiqué en présence de diathèse hémorragique.

MESASAL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant des ulcères gastro-duodénaux.

MESASAL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une obstruction des voies urinaires.

MESASAL<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

## Mises en garde

On doit faire preuve de prudence en présence de dysfonction rénale ou d'atteinte hépatique sévère. La néphrite interstitielle a été signalée à la suite d'un traitement par l'acide 5-aminosalicylique. Par conséquent, les patients accusant une atteinte de la fonction rénale ou une capacité rénale altérée, ou les personnes exposées à un risque accru de dysfonction rénale en raison de l'emploi de médicaments néphrotoxiques ou d'autres maladies concomitantes doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux pendant toute la durée du traitement, particulièrement durant les premiers mois. En cas de détérioration importante de la fonction rénale, le traitement par l'acide 5-aminosalicylique doit être interrompu rapidement. Durant les exacerbations des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, on doit veiller à hydrater adéquatement les patients dont la fonction rénale est altérée. Compte tenu du risque rare de néphrite interstitielle associée au traitement par un acide 5-aminosalicylique, il est recommandé de surveiller la fonction rénale de tous les patients (taux sériques de créatinine) avant le début du traitement. Puis, selon les antécédents de chaque patient, on surveillera la fonction rénale à intervalles réguliers durant le traitement au long cours. La détérioration de la fonction rénale commande l'arrêt immédiat du traitement par l'acide 5-aminosalicylique.

### Fonction sexuelle et reproduction

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

### Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'emploi de MESASAL<sup>®</sup> pendant la grossesse chez l'être humain. MESASAL<sup>®</sup> ne doit pas être prescrit durant les dernières semaines de la grossesse ou en période d'allaitement. Pendant le premier trimestre de la grossesse, le traitement n'est recommandé que si les avantages possibles l'emportent sur les risques encourus.

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du médicament pendant l'allaitement, et des études fiables sur la reproduction animale n'ont pas été effectuées.

## **Enfants**

Ce médicament ayant fait l'objet de peu d'études chez l'enfant, les avantages possibles et les risques doivent être évalués soigneusement si son administration est envisagée chez cette population de patients.

## **Précautions**

### **Interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante de MESASAL<sup>®</sup> et d'une sulfonyleurée commande la prudence, puisque l'effet hypoglycémiant des sulfonyleurées peut d'être potentialisé. Une interaction avec les coumariniques, le probénécide, la sulfinpyrazone, la spironolactone, le furosémide et la rifampicine ne peut pas être exclue. MESASAL<sup>®</sup> peut retarder l'excrétion du méthotrexate.

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

Des données *in vitro* montrent que la mésalazine (5-AAS) est un faible inhibiteur de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT), qui métabolise l'azathioprine. L'intensification de l'effet myélosupprimeur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine peut se produire en de rares occasions chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la mésalazine (5-AAS).

## **Effets indésirables**

Dans des essais cliniques contrôlés réalisés chez 395 sujets ayant reçu du 5-AAS, les effets indésirables suivants ont été signalés : céphalées (3,0 %), nausées (2,0 %), douleurs abdominales (1,5 %) et diarrhée (1,5 %). Des éruptions cutanées (y compris le prurit et l'urticaire) ont également été observées. On peut s'attendre à ce que d'autres effets indésirables courants des salicylates, comme des anomalies passagères des résultats des explorations fonctionnelles hépatiques ou des réactions d'hypersensibilité, y compris des altérations pulmonaires et cardiaques, se produisent en de rares occasions. Quelques cas de pancréatite, de néphrite interstitielle aiguë et chronique et de péricardite associées au 5-AAS ont été signalés spontanément. L'exacerbation des symptômes de colite a été observée très rarement. Quelques rares cas de diminution de la numération des spermatozoïdes, d'altération de la mobilité des spermatozoïdes, de neuropathie, d'hépatite ainsi que de modification des numérations globulaires périphériques, sous forme de leucopénie, de neutropénie, de thrombocytopénie et d'anémie aplasique, ont été rapportés.

## **Surdosage : symptômes et traitement**

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. On doit recourir à un lavage gastrique suivi de la perfusion intraveineuse d'une solution électrolytique pour favoriser la diurèse.

## Posologie et administration

Que MESASAL<sup>®</sup> (acide 5-aminosalicylique) serve à traiter une poussée inflammatoire ou à prévenir une récurrence dans le cadre d'un traitement d'entretien au long cours, il faut que le patient le prenne régulièrement et sans faute pour assurer le succès thérapeutique.

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

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

### Adultes

Avaler les comprimés MESASAL<sup>®</sup> entiers avant les repas, avec beaucoup de liquide.

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

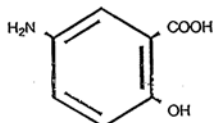
## Renseignements pharmaceutiques

### Principe actif

Nom commercial : mésalazine

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

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_7 H_7 NO_3$

Poids moléculaire : 153,14

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

### Composition

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

### Présentation

Les comprimés entérosolubles MESASAL<sup>®</sup> à 500 mg sont offerts en flacons en polyéthylène de 100.

## Pharmacologie

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

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

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

### Effet sur la voie de la cyclo-oxygénase

Des études ont montré que les patients souffrant de colite ulcéreuse évolutive présentent des concentrations plus élevées de prostaglandines dans les selles, le sang veineux colorectal, l'urine et les cultures de biopsies de la muqueuse rectale que les sujets en santé. On ignore, par contre, si ces changements sont la cause ou le résultat de la maladie inflammatoire intestinale.

Des essais ont révélé que la sulfasalazine, l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) et le N-acétyl-5-AAS (métabolite du 5-AAS) inhibent la synthèse des prostaglandines *in vitro* en inhibant la prostaglandine-synthétase (cyclo-oxygénase). *In vitro*, la conversion, par la sulfasalazine, d'une sécrétion nette en une absorption nette de sodium et d'eau dans le côlon atteint pourrait dépendre d'un effet sur la production locale de prostaglandines, quoique de récents résultats laissent supposer un mécanisme indépendant. Il semble donc y avoir lieu d'attribuer l'efficacité du 5-AAS dans les cas de maladies inflammatoires de l'intestin à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette explication est partiellement infirmée par l'inefficacité d'autres inhibiteurs connus de la cyclo-oxygénase (comme l'indométhacine, les salicylates de sodium et le flurbiprofène) dans le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn évolutives.

### **Effet sur la voie de la lipoxygénase**

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

### **Inhibition de l'activité des radicaux libres**

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

## Pharmacocinétique

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

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

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

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

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

## Biodisponibilité

L'enrobage entérosoluble des comprimés MESASAL<sup>®</sup> (acide 5-aminosalicylique) ne permet la libération du 5-AAS que si le pH est supérieur à 6. Dans une étude croisée visant à déterminer les caractéristiques du transit digestif et de la désintégration des comprimés chez 8 sujets en santé, chaque volontaire faisant l'objet de l'étude à jeun et après un repas, les comprimés ont eu tendance à se désintégrer environ 5 heures après avoir quitté l'estomac. L'enrobage entérosoluble n'a pas semblé être influencé par le temps de rétention dans l'estomac. Le lieu de désintégration semble être influencé par la vitesse du transit intestinal et le pH. Chez trois sujets sur les quatre dont le transit intestinal était le plus lent, la désintégration s'est produite dans l'iléon. Dans huit cas (50 %), elle a eu lieu dans le côlon ascendant. Dans trois cas, elle s'est produite au-delà du côlon ascendant. Dans les deux derniers cas, on n'a pu déterminer précisément le lieu de désintégration.

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

## Toxicologie

### Chez l'animal

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

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

### Chez l'humain

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

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

## Références

- 1 Ahnfelt-Ronne I, Nielsen OH. The antiinflammatory moiety of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, is a radical scavenger. *Agents Actions* 1987; 21(1-2):191-194.
- 2 Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR. Actions of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid as reactive oxygen scavengers in the suppression of bile acid-induced increases in colonic epithelial cell loss and proliferative activity. *Gastroenterology* 1987; 92(6):1998-2008.
- 3 Del Soldato P, Campieri M, Brignola C, Bazzocchi G, Gionchetti P, Lanfranchi GA *et al.* A possible mechanism of action of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel diseases: interaction with oxygen free radicals. *Gastroenterology* 1985; 89(5):1215-1216.
- 4 Hardy JG, Healey JN, Lee SW, Reynolds JR. Gastrointestinal transit of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1(3):209-216.
- 5 Hardy JG, Healey JN, Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1(4):273-280.
- 6 May B. Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Diseases. A Study of Mesalazine Under Conditions of Practice with More Than 1700 Patients. *Munch Med Wochenschr* 1987; 129(43):786-789.
- 7 Modigliani R, Rambaud JC. [New salazosulfapyridine derivatives. Progress in the treatment of chronic inflammatory diseases of the intestines?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11(4):325-332.
- 8 Molin L, Stendahl O. The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis. *Acta Med Scand* 1979; 206(6):451-457.
- 9 Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J, Ahnfelt-Ronne I. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1987; 32(6):577-582.
- 10 Peskar BM, Dreyling KW, May B, Schaarschmidt K, Goebell H. Possible mode of action of 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1987; 32(12 Suppl):51S-56S.
- 11 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666):82-86.

- 12 Rampton DS, Sladen GE. The effect of sulphasalazine withdrawal on rectal mucosal function and prostaglandin E2 release in inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(1):157-159.
- 13 Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. International Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3(2):183-191.
- 14 Turunen U, Elomaa I, Anttila VJ, Seppala K. Mesalazine tolerance in patients with inflammatory bowel disease and previous intolerance or allergy to sulphasalazine or sulphonamides. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(7):798-802.