

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIPENTUM 250 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olsalazine.....	218,23
mg	
sous forme de olsalazine sodique.....	250,00
mg	

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique, particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RÉSERVÉ À L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

Les gélules doivent impérativement être absorbées à intervalles réguliers au cours de la journée, immédiatement après les repas.

Chez l'adulte

Traitement d'attaque :

6 à 8 gélules par jour, en 3 à 4 prises régulièrement espacées.

Il est conseillé de débiter progressivement ce traitement (par exemple avec deux gélules) afin d'en améliorer la tolérance. L'augmentation des doses est plus lente, avec des doses plus faibles et des paliers plus longs, si des troubles digestifs apparaissent.

En cas de réponse thérapeutique insuffisante et en l'absence d'effets secondaires, il est possible d'augmenter la dose journalière jusqu'à 3 g (soit 12 gélules), sans dépasser 1 g (soit 4 gélules) par prise.

Traitement d'entretien :

2 gélules 2 fois par jour.

Chez l'enfant de plus de 6 ans (en raison du risque de fausse route).

Traitement d'attaque :

2 à 6 gélules par jour en fonction de l'âge et du poids.

Traitement d'entretien :

2 gélules 2 fois par jour.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'olsalazine, aux salicylés ou à l'un des excipients.

Insuffisance rénale ou hépatique grave.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de prescription chez un sujet intolérant aux autres salazines, une surveillance médicale s'impose en début de traitement, et lors de toute reprise du médicament.

Chez les patients présentant une allergie sévère ou un asthme, les signes d'aggravation doivent être surveillés.

Il est recommandé de surveiller les patients présentant une insuffisance hépatique.

Il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant l'instauration du traitement par olsalazine et au moins deux fois par an par la suite.

Les patients et leur entourage doivent être informés du risque d'hématotoxicité et de la nécessité de contacter leur médecin immédiatement en cas d'apparition de symptômes tels que fièvre, angine, ulcères buccaux, contusion ou saignement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations à prendre en compte

Azathioprine, Mercaptopurine

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine, de la mercaptopurine par inhibition de leur métabolisme hépatique par le dérivé de l'acide aminosalicylique (ASA), notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il a été montré que l'olsalazine est à l'origine d'une toxicité sur le développement foetal mise en évidence par une réduction du poids du fœtus, un retard d'ossification et une immaturité des organes viscéraux du fœtus quand elle est administrée pendant l'organogénèse des rats à des doses correspondant à 5 à 20 fois celle administrée chez l'humain (100 à 400 mg/kg).

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.

L'olsalazine doit être utilisée pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

De petites quantités du métabolite actif de l'olsalazine (5-ASA) peuvent passer dans le lait maternel. Des effets indésirables (diarrhée) ont été rapportés chez l'enfant pendant l'utilisation du 5-ASA lors de l'allaitement. A moins que le bénéfice du traitement ne soit plus important que les risques, l'olsalazine ne doit pas être prise par des femmes qui allaitent, sinon il est conseillé d'arrêter l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, en raison du profil pharmacodynamique de l'olsalazine et du profil d'effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires mais pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas).

Les autres effets indésirables rapportés avec l'olsalazine sont présentés ci-dessous par classe-organe et par estimation de fréquence selon la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : fièvre

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : thrombocytopénie

Fréquence indéterminée : anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhées, nausées

Peu fréquent : vomissements, dyspepsie

Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence indéterminée : hépatite, augmentation de la bilirubine

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée

Peu fréquent : prurit, alopecie, réactions de photosensibilité, urticaire

Fréquence indéterminée : ?dème angioneurotique

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie

Fréquence indéterminée : myocardite (contre indiquant toute réintroduction), palpitations, péricardite

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle

Affections respiratoires thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie

Peu fréquent : myalgie

Affections du système nerveux

Peu fréquent : vertiges, paresthésie

Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : vision trouble

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Peu de données sont disponibles.

En cas de surdosage, des nausées, vomissements et diarrhée peuvent être observés. Il est recommandé d'instaurer une surveillance hématologique, de l'équilibre acido-basique, des électrolytes, ainsi que des fonctions hépatiques et rénales, et de mettre en place un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX, code ATC : A07EC03.

L'olsalazine est constituée de deux molécules d'acide 5-amino-salicylique (5-ASA), métabolite actif responsable de l'activité thérapeutique.

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le côlon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50% plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption systémique de l'olsalazine est minime et plus de 98% d'une dose orale d'olsalazine atteint le côlon où elle est scindée en 5-ASA sous l'action des enzymes des bactéries coliques (azo-réductases). A ce niveau, une partie du 5-ASA est métabolisée en acétyl-5-amino-salicylique (Ac-5-ASA). La majorité du 5-ASA est éliminée dans les selles sous forme de mélange de 5-ASA et d'Ac-5ASA ; 15 à 20% de la quantité totale d'Ac-5-ASA sont éliminés dans les urines. La concentration de 5-ASA dans le côlon est 1000 fois supérieure à la concentration sérique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, caramel, encres noires référence S-1-17822 et S-1-17823 fournie par Colorcon (composition : gommes laques, oxyde de fer noir, butanol, propylène glycol, alcool isopropylique, hydroxide d'ammonium).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 gélules en flacon (PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.

COPENHAGEN TOWERS,

ØRESTADS BOULEVARD 108, 5.TV

DK-2300 KØBENHAVN S

DANEMARK

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 333 040 7 2 : 100 gélules en flacon (PE)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.