

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DIPENTUM 500 mg, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olsalazine.....	436,50
mg	
sous forme de olsalazine sodique.....	500,00
mg	

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 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 comprimés doivent impérativement être absorbés à intervalles réguliers au cours de la journée, immédiatement après les repas.

#### Chez l'adulte

Traitement d'attaque :

3 à 4 comprimés par jour (soit 1,5 à 2 g), en 3 à 4 prises régulièrement espacées.

Il est conseillé de débiter progressivement ce traitement (par exemple avec deux comprimés) 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 6 comprimés), sans dépasser 1 g (soit 2 comprimés) par prise.

Traitement d'entretien :

1 comprimé 2 fois par jour.

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

Traitement d'attaque :

1 à 3 comprimés par jour en fonction de l'âge et du poids.

Traitement d'entretien :

1 comprimé 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, silice colloïdale anhydre, polyvidone K30, crospovidone.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

60 comprimés en flacon (PEHD).

100 comprimés 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 339 402 8 7 : 60 comprimés en flacon (PEHD)

- 34009 339 403 4 8 : 100 comprimés en flacon (PE)

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.