

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

^{Pr}**DIPENTUM**[®]

Capsules d'olsalazine sodique

Capsules, 250 mg d'olsalazine (sous forme d'olsalazine sodique), orale

Anti-inflammatoire pour le tractus gastro-intestinal inférieur

Atnahs Pharma UK Limited
Sovereign House
Miles Gray Road
Basildon
Essex SS14 3FR
Grande-Bretagne

Date d'approbation initiale :
12 janvier 1994

Date de révision :
19 avril 2024

Importateur canadien:
Searchlight Pharma Inc.
1600 Notre-Dame Ouest, Suite 312
Montréal, Québec
H3J 1M1

Numéro de contrôle de la présentation : 280428

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

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 | 4 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 4.5 Dose oubliée | 5 |
| 5 SURDOSAGE | 5 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 5 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 5 |
| 7.1 Populations particulières | 7 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 7 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 7 |
| 7.1.3 Enfants | 8 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 8 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 8 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 8 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 10 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 11 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 12 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 12 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 13 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 13 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 13 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 13 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 14 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 14 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 15 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION..... | 17 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES..... | 18 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 18 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 18 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication..... | 18 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 19 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 23 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DIPENTUM (capsules d'olsalazine sodique) est indiqué pour:

- Le traitement d'entretien prolongé des patients dont la rectocolite hémorragique est en rémission.
- Le traitement de la rectocolite hémorragique aiguë, d'intensité faible à modérée, avec ou sans administration concomitante de stéroïdes.

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 (≥ 65 ans): Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'olsalazine sodique est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, 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](#).
- L'olsalazine sodique est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'olsalazine ou à d'autres salicylés.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La thérapie concomitante au moyen de stéroïdes administrés par voie orale ou rectale est permise.
- Le traitement d'entretien à long terme par Dipentum est recommandé afin d'éviter les récives et de s'assurer que le patient demeure asymptomatique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose habituelle pour adultes (y compris les personnes âgées)

Crise aiguë: 500 mg (2 capsules), 4 fois par jour

Prophylaxie: 500 mg (2 capsules), 2 fois par jour

- La posologie devrait être ajustée selon la gravité de la maladie.
- Augmenter graduellement la dose, sur une période de 1 semaine, en commençant avec 500 mg (2 capsules) par jour. Si l'on n'obtient pas de réponses avec 2 g et si le médicament est bien toléré, on peut augmenter la dose à 3 g par jour. Une dose simple ne devrait pas dépasser 1 g.

- Le médicament doit être pris à intervalles réguliers, avec les repas.
- Les patients souffrant de diarrhée aqueuse associée à l'augmentation de la posologie peuvent ramener la posologie à la dose qu'ils toléraient auparavant, pour une période de deux jours.
- La posologie peut ensuite être augmentée à nouveau. Si nécessaire, on peut fractionner la dose.

4.4 Administration

Administration orale.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez le schéma posologique habituel. Le patient ne doit pas prendre plus de 4 capsules par intervalle de dosage.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez l'être humain. On dispose de peu de données sur le surdosage. Les symptômes possibles d'un surdosage sont les nausées, les vomissements et la diarrhée. Il est recommandé de vérifier la formule sanguine, l'équilibre acido-basique, le bilan électrolytique ainsi que les fonctions hépatique et rénale, et de prodiguer des soins de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Dipentum.

Des doses uniques maximales de 5 g/kg administrées par voie orale chez la souris et le rat, et de 2 g/kg chez le chien, n'ont pas été létales. Les symptômes de toxicité aigüe étaient une diminution de l'activité motrice et la diarrhée chez toutes les espèces examinées. De plus, des vomissements ont été rapportés chez le chien.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Orale | Capsule 250 mg d'olsalazine sodique | Oxyde de fer noir, caramel, gélatine, stéarate de magnésium et dioxyde de titane |

Chaque capsule beige, opaque en gélatine dure contient 250 mg d'olsalazine sodique. Flacon de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On rapporte que toutes les préparations contenant du 5-AAS sont responsables de l'exacerbation des symptômes de la colite chez moins de 1 % des patients atteints de rectocolite hémorragique. Cette

réaction peut aussi se produire lors d'un traitement avec l'olsalazine puisque tous ces médicaments possèdent des propriétés pharmacologiques similaires.

Dans l'ensemble, environ 17 % des patients ont rapporté avoir souffert de diarrhée par suite de l'administration initiale d'olsalazine, ce qui a contribué à l'interruption du traitement dans 6 % des cas. Cette diarrhée semble être en fonction de la dose, bien qu'il soit difficile de la différencier des symptômes sous-jacents à la maladie. La diarrhée est temporaire et peut dépendre de l'étendue des lésions au niveau du côlon.

Toutefois, il semble que la gravité de la rectocolite hémorragique n'ait aucune influence sur l'apparition de la diarrhée.

La diarrhée associée au médicament chez les patients en rémission est définie par des selles liquides, survenant 4 fois ou plus par jour, non accompagnées de sang ou de signes d'inflammation à la sigmoïdoscopie. L'interruption du médicament résulte en une amélioration clinique rapide de la diarrhée.

La diarrhée induite par la maladie (c'est-à-dire une récurrence de la colite) est définie par la survenue de 4 selles ou plus par jour accompagnées de sang visible et de signes d'inflammation à la sigmoïdoscopie.

La colite d'hypersensibilité provoquée par le médicament se manifeste par des diarrhées plus fréquentes qui sont souvent accompagnées de sang. Les autres signes d'hypersensibilité, tels que fièvre, éruption cutanée, crampes et douleur abdominale ou nausées, sont souvent associés à ce type d'exacerbation aiguë. La sigmoïdoscopie révèle les changements macroscopiques d'une colite évolutive. L'interruption du médicament résulte en une atténuation rapide de cette réaction d'hypersensibilité.

On peut utiliser Dipentum pour le traitement de la rectocolite hémorragique aiguë, d'intensité faible à modérée, avec ou sans stéroïdes en concomitance.

Les définitions suivantes peuvent servir de guide pour la sélection des patients :

La **rémission** est définie par trois selles ou moins par jour, sans présence macroscopique de sang et sans signe d'inflammation à la sigmoïdoscopie.

La **forme bénigne** est définie par trois à cinq selles par jour et d'autres symptômes associés à la colite incluant le saignement rectal, l'anorexie et les nausées.

La **forme modérée** inclut les patients ayant de six à dix selles par jour, avec ou sans saignement rectal, anorexie ou nausées.

La **forme grave** est définie par plus de dix selles par jour accompagnées ou non de quelques-uns des symptômes suivants : sensibilité abdominale, fréquence du pouls supérieure à 100 pulsations à la minute, température corporelle supérieure à 37,5 °C.

Dépendance/tolérance

La dépendance médicamenteuse n'a pas été rapportée lors de l'administration chronique d'olsalazine.

Hématologique

Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés sur la façon de reconnaître les signes d'hématotoxicité et de communiquer immédiatement avec leur médecin si les symptômes suivants se manifestent : fièvre, maux de gorge, ulcères de la bouche, ecchymoses ou saignements.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être surveillés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

Il est recommandé de surveiller la fonction rénale des patients traités par l'olsalazine au moyen d'une estimation de la créatinémie avant le traitement, tous les 3 mois durant la première année de traitement, tous les 6 mois au cours des 4 années suivantes, puis tous les ans après 5 années de traitement.

Bien qu'aucune anomalie rénale n'ait été signalée à l'issue des essais cliniques sur l'olsalazine, il y a eu de rares cas rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Par conséquent, il faut tenir compte du risque de lésions des tubules rénaux découlant de l'absorption de mésalamine ou de son métabolite N-acétylé, comme on le mentionne dans la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), en particulier en présence d'une néphropathie préexistante. Chez ces patients, une surveillance comprenant l'examen des urines ainsi que le dosage de l'azote uréique du sang et de la créatinine est conseillée.

Respiratoire

Allergies et/ou asthme sévères

On doit surveiller les patients souffrant d'allergies ou d'asthme sévères afin de détecter toute aggravation des symptômes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On a démontré que l'olsalazine produisait des effets toxiques sur le développement du fœtus, comme en témoignent une réduction du poids fœtal, un retard de l'ossification et l'immaturité des viscères fœtaux lorsque le médicament est administré durant l'organogenèse à des rates gravides, à des doses de 5 à 20 fois plus élevées que la dose recommandée chez l'être humain (de 100 à 400 mg/kg). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. L'olsalazine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Allaitement

Le métabolite actif de l'olsalazine (5-AAS) peut être excrété en petites quantités dans le lait maternel. Des effets nocifs (diarrhée) ont été signalés chez le nourrisson, lorsque le 5-AAS était administré pendant l'allaitement maternel. À moins que les bienfaits du traitement ne l'emportent sur ses risques, l'olsalazine ne doit pas être prise chez la femme qui allaite, à défaut de quoi la patiente doit cesser d'allaiter.

L'administration d'olsalazine par voie orale à des rates lactantes à des doses de 5 à 20 fois plus élevées que la dose recommandée chez l'être humain a produit un retard de croissance chez les ratons.

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

En général, les patients âgés doivent être traités avec prudence en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la coexistence d'autres maladies, ainsi qu'un traitement médicamenteux concomitant.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'effet de l'olsalazine chez les patients atteints de rectocolite hémorragique en rémission ou en phase aiguë. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée (11,1 %), douleurs ou crampes abdominales (10,1 %) et nausées (5 %). L'effet indésirable le plus courant ayant conduit à l'arrêt du traitement était la diarrhée/selles molles. L'olsalazine semble provoquer des selles molles chez environ 15 % des patients. Cette incidence peut être réduite si l'on augmente graduellement la posologie de l'olsalazine et si on la prend avec de la nourriture.

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.

Plus de 2500 patients ont été traités par l'olsalazine lors de diverses études cliniques comparatives et non comparatives. Dans ces études, l'olsalazine était administrée principalement à des patients ne tolérant pas la sulfasalazine. Les effets indésirables liés à l'olsalazine qui ont été signalés lors d'études non comparatives étaient semblables à ceux signalés lors d'études comparatives. Les effets indésirables ci-après ont été observés rarement chez les patients recevant l'olsalazine. Plusieurs de ces effets indésirables étaient souvent difficiles à distinguer des symptômes éventuels de la maladie sous-jacente ou des effets de traitements antérieurs et/ou concomitants. Un lien de causalité avec le médicament n'a pas été démontré pour certains de ces effets.

Tableau 2 : Réactions indésirables ayant entraîné l'abandon lors d'études comparatives

| | <i>Total</i> | |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Olsalazine (N = 441) | Placebo (N = 208) |
| Diarrhée/ selles liquides | 26 (5,9 %) | 10 (4,8 %) |
| Nausées | 3 | 2 |

| | Total | |
|--|---------------------------------|------------------------------|
| | Olsalazine (N = 441) | Placebo (N = 208) |
| Douleurs abdominales | 5 (1,1 %) | 0 |
| Éruption cutanée / démangeaisons | 5 (1,1 %) | 0 |
| Céphalées | 3 | 0 |
| Pyrosis | 2 | 0 |
| Saignement rectal | 1 | 0 |
| Insomnie | 1 | 0 |
| Étourdissements | 1 | 0 |
| Anorexie | 1 | 0 |
| Sensation de tête légère | 1 | 0 |
| Dépression | 1 | 0 |
| Divers | 4 (0,9 %) | 3 (1,4 %) |
| Nombre total de patients ayant abandonné l'étude | 46 (10,4%) | 14 (6,7%) |

Tableau 3: Fréquence comparée (%) des effets indésirables rapportés par 1 % ou plus des patients atteints de rectocolite hémorragique qui recevaient l'olsalazine ou un placebo dans des études comparatives à double insu

| Effet indésirable | Olsalazine (N = 441) % | Placebo (N = 208) % |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Diarrhée | 11,1 | 6,7 |
| Douleur/crampes abdominales | 10,1 | 7,2 |
| Nausée | 5,0 | 3,9 |
| Dyspepsie | 4,0 | 4,3 |
| Ballonnements | 1,5 | 1,4 |
| Vomissements | 1,0 | - |
| Stomatite | 1,0 | - |
| Augmentation du sang dans les selles | - | 3,4 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Anorexie | 1,3 | 1,9 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 5,0 | 4,8 |
| Insomnie | - | 2,4 |
| Troubles généraux et touchant le point d'administration | | |
| Fatigue/somnolence/léthargie | 1,8 | 2,9 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Dépression | 1,5 | - |

| Effet indésirable | Olsalazine (N = 441) % | Placebo (N = 208) % |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</i> | | |
| Vertige/étourdissements | 1,0 | - |
| <i>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</i> | | |
| Éruption cutanée | 2,3 | 1,4 |
| Démangeaisons | 1,3 | - |
| <i>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</i> | | |
| Arthralgie/douleur articulaire | 4,0 | 2,9 |
| <i>Infections et infestations</i> | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures/écoulement nasal | 1,5 | - |

On a évalué l'effet de l'olsalazine chez les patients atteints de rectocolite hémorragique en rémission ou en phase aiguë. On a aussi observé, dans des études cliniques comparatives, les patients tolérant la sulfasalazine et ceux ne la tolérant pas. En général, 10,4 % des patients ont cessé d'utiliser l'olsalazine en raison d'effets indésirables comparativement à 6,7 % des patients recevant un placebo (Tableau 2). Lors d'études comparatives avec sulfasalazine dans lesquelles on savait d'emblée que tous les patients manifestaient une intolérance à la sulfasalazine, les réactions indésirables au médicament ont conduit à l'interruption du traitement dans une proportion semblable (10,0 %).

En général, l'olsalazine est bien tolérée; les effets indésirables semblent être bénins et transitoires et sont parfois difficiles à différencier des symptômes de la maladie sous-jacente (Tableau 3). L'olsalazine semble provoquer des selles molles chez environ 15 % des patients. Cette incidence peut être réduite si l'on augmente graduellement la posologie de l'olsalazine et si on la prend avec de la nourriture.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

De rares cas d'effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients recevant de l'olsalazine.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique: Anémie, éosinophilie, anémie hémolytique, pneumopathie interstitielle, leucopénie, lymphopénie, neutropénie, réticulocytose, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques: Douleurs thoraciques, œdème, bloc cardiaque du deuxième degré, palpitations, péricardite, œdème périphérique, essoufflement, tachycardie, oppression thoracique.

Un patient chez qui est apparue une maladie de la thyroïde 9 jours après le début d'un traitement par DIPENTUM a reçu du propranolol et de l'iode radioactif, après quoi il a souffert d'essoufflement et de nausées. Ce patient est mort 5 jours plus tard après avoir présenté les signes et les symptômes d'une forme diffuse de myocardite aiguë.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe: Acouphènes.

Troubles oculaires: Sécheresse oculaire, vision trouble, larmolement.

Troubles gastro-intestinaux: Douleur abdominale supérieure, diarrhée accompagnée de déshydratation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, flambée des symptômes, flatulence, quantité accrue de sang dans les selles, pancréatite, saignement rectal, gêne rectale.

Dans une étude comparative à double insu avec placebo, un accroissement de la fréquence et de la sévérité de la diarrhée a été rapporté chez des patients affectés à un traitement par l'olsalazine à raison de 500 mg, 2 fois par jour, et recevant une irradiation pelvienne en concomitance.

Troubles généraux et touchant le point d'administration: Frissons de fièvre, bouffées de chaleur, irritabilité, grands frissons.

Troubles hépatobiliaires: De rares cas d'hépatite granulomateuse et d'hépatite réactive non spécifique ont été rapportés chez des patients recevant de l'olsalazine. De plus, un patient a souffert d'une légère hépatite cholestatique au cours du traitement par la sulfasalazine et a éprouvé les mêmes symptômes 2 semaines plus tard après le passage à l'olsalazine. Le retrait de l'olsalazine a été suivi d'un rétablissement complet dans ces cas.

Troubles du système immunitaire: Bronchospasme, érythème noueux.

Laboratoire: Hausse des taux d'ALAT (SGPT) ou d'ASAT (SGOT) au-delà des valeurs normales.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif: Crampes musculaires.

Troubles du système nerveux: Insomnie, paresthésies, tremblements.

Troubles psychiatriques: Sautes d'humeur.

Troubles rénaux et urinaires: Dysurie, hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, protéinurie, mictions fréquentes.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins: Impuissance, ménorragie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Alopécie, érythème, photosensibilité.

Troubles vasculaires: Hypertension, hypotension orthostatique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations suivantes ont été observées en pratique clinique à la suite de l'homologation de produits contenant de la mésalamine (ou transformés dans l'organisme) en mésalamine. Comme ces rapports sont volontaires et que la taille de la population visée n'est pas connue, il est impossible d'obtenir une estimation de la fréquence de ces manifestations. Cela dit, elles ont été retenues en raison de leur gravité, de leur fréquence ou de leur lien de causalité possible avec la mésalamine :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique: Agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie.

Troubles cardiaques: Myocardite.

Troubles généraux et touchant le point d'administration: Pyrexie.

Troubles hépatobiliaires: Élévation des taux d'enzymes hépatiques, hépatite, augmentation du taux de bilirubine.

Rapports d'hépatotoxicité, y compris une élévation des valeurs hépatiques fonctionnelles (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, GGT, LDH, phosphatases alcalines, bilirubine), ictère, ictère cholestatique, cirrhose et éventuelles lésions hépatocellulaires, y compris nécrose du foie et insuffisance hépatique. Certains de ces cas ont été mortels. Un cas s'apparentant à la maladie de Kawasaki, incluant des altérations de la fonction hépatique, a également été rapporté.

Troubles du système immunitaire: Réaction anaphylactique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif: Myalgie.

Troubles du système nerveux: Neuropathie périphérique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: Dyspnée, pneumopathie interstitielle.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Œdème angioneurotique, urticaire, prurit, syndrome de Stevens-Johnson.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'un salicylé et d'une héparine de faible poids moléculaire ou d'un héparinoïde pourrait accroître le risque de saignement, en particulier le risque d'hématome après une rachianesthésie. On doit mettre fin à l'administration du salicylé avant d'amorcer celle d'une héparine de faible poids moléculaire ou d'un héparinoïde. Si cela est impossible, il est recommandé de suivre le patient de près afin de déceler les saignements.

Un allongement du temps de Quick a été rapporté chez les patients prenant de la warfarine en concomitance.

Comme l'olsalazine inhibe la thiopurine méthyltransférase (TPMT), l'administration concomitante de l'olsalazine et de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine pourrait comporter un risque accru de myélosuppression. Si l'olsalazine est administrée en concomitance avec la 6-mercaptopurine, on recommande d'utiliser les doses les plus faibles possible de chaque agent et de surveiller le patient, en particulier pour déceler tout signe de leucopénie. Si l'olsalazine est administrée en concomitance avec la thioguanine, une surveillance étroite de la formule sanguine est recommandée.

Il est recommandé de ne pas administrer de salicylés pendant six semaines après l'administration du vaccin antivarielle afin d'éviter la possibilité d'un risque accru du syndrome de Reye.

9.3 Interactions médicament-comportement

Pas de données disponibles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Nom propre / commun | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|--|---|
| Agents antinéoplasiques tels que la 6-mercaptopurine et la thioguanine | T | Peut entraîner un risque accru de myélosuppression. | Il est recommandé d'utiliser les doses les plus faibles possible de chaque agent et de surveiller le patient, en particulier pour déceler tout signe de leucopénie. En cas de co-administration avec la thioguanine, une surveillance étroite de la formule sanguine est recommandée. |
| Héparine de faible poids moléculaire (HBPM) telle que la daltéparine, l'énoxaparine Héparinoïdes, tels que le sulfate de chondroïtine, le pentosan | T | Peut accroître le risque de saignement, en particulier le risque d'hématome après une rachianesthésie. | Il faut mettre fin à l'administration du salicylé avant d'amorcer celle d'une héparine de faible poids moléculaire ou d'un héparinoïde. Si cela est impossible, il est recommandé de suivre le patient de près afin de déceler les saignements. |
| Vaccin contre la varicelle | T | Risque accru du syndrome de Reye | Il est recommandé de ne pas administrer de salicylés pendant six semaines après l'administration du vaccin antivarielleux. |
| Warfarine | É | Allongement du temps de Quick | La prudence est de mise. |

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

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

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'olsalazine est acheminée jusqu'au côlon, où elle est biotransformée par réduction bactérienne en 2 molécules d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS). Par la suite, les molécules de 5-AAS, produites en concentrations élevées, agissent de façon topique sur la muqueuse du côlon dans le but de maintenir l'inflammation en état de rémission ou d'exercer un anti-inflammatoire en présence de rectocolite hémorragique aiguë.

Comme ce mode d'action et d'acheminement spécifique dans le côlon met en jeu une pharmacodynamie et une pharmacocinétique inhabituelles, les calculs standard de l'absorption, de la biodisponibilité et d'autres paramètres doivent être interprétés différemment de ceux des médicaments à action générale. Cependant, bon nombre des propriétés de l'olsalazine se retrouvent également dans la sulfasalazine, qui est utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

La conversion de l'olsalazine en acide 5-aminosalicylique (5-AAS) dans le côlon est semblable à celle de la sulfasalazine qui est transformée en sulfapyridine et en 5-AAS. Par comparaison avec la sulfasalazine, l'olsalazine libre, à dose égale, deux fois la quantité d'acide 5-aminosalicylique dans le côlon et ne laisse aucune molécule résiduelle (sulfapyridine) ayant servi de véhicule. On pense que c'est la composante 5-AAS qui est responsable de l'action thérapeutique dans la rectocolite hémorragique. La dose usuelle de sulfasalazine pour le maintien de la rémission chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique est de 2 g par jour, ce qui permet d'acheminer environ 0,8 g de mésalamine au côlon. Par comparaison, plus de 0,9 g de mésalamine atteint généralement le côlon après l'administration de 1 g d'olsalazine.

Le mécanisme d'action de l'acide 5-aminosalicylique (et de la sulfasalazine) n'est pas élucidé, mais il semble être topique plutôt que systémique. La production de métabolites de l'acide arachidonique (AA) au niveau de la muqueuse, tant par les voies de la cyclo-oxygénase (c'est-à-dire les prostanoïdes) que par celles de la lipo-oxygénase (c'est-à-dire les leucotriènes (LTs) et les acides hydroxyéicosatétraoïques [HETEs]), est accrue chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin, et il est possible que la mésalamine diminue l'inflammation en bloquant la cyclo-oxygénase et en inhibant la production de prostaglandines dans le côlon.

10.2 Pharmacodynamie

Effets pharmacologiques secondaires:

Le seul effet pharmacologique observé avec l'olsalazine est la fréquence accrue de selles molles lorsqu'elle est administrée à des doses élevées. Chez les patients ayant subi une colectomie totale, le débit sur 24 heures de liquide d'iléostomie a augmenté, passant de 500 à 900 mL après l'administration de 2 g d'olsalazine. Il s'agit d'une augmentation mineure (80 %) pouvant facilement être absorbée par un côlon sain normal.

En cas de charge volumique abrupte ou de capacité d'absorption décrite, une telle augmentation pourrait néanmoins entraîner la formation de selles molles. Étant donné que chaque dose semble représenter un événement unique (aucun effet cumulatif observé), le fractionnement des doses en début de traitement sera utile. Des selles molles provoquées par l'adaptation à l'olsalazine ont été relevées dans deux études. L'une d'elles, menée chez des patients atteints d'une forme réfractaire de la

maladie, comportait une augmentation graduelle de la dose à 4 g/jour. Durant la progression posologique, 9 patients ont signalé de la diarrhée, mais elle a été de nature passagère chez 7 d'entre eux. Au cours d'une autre étude, la dose a été augmentée à 3 g/jour en 1 semaine. Deux des 27 patients ont signalé des selles molles, et l'un d'entre eux avait éprouvé le même problème lors d'un traitement antérieur par la sulfasalazine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption:

Une quantité infime d'olsalazine est absorbée. Chez des volontaires masculins en bonne santé ayant reçu une dose unique de 1-2 g, le pourcentage moyen d'olsalazine récupéré dans l'urine s'est inscrit entre 0,25 et 0,39 %. La biodisponibilité était extrêmement faible. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 g, la valeur calculée a été de 1,7 % avec des aliments et de 2,4 % sans aliments. Chez des volontaires en bonne santé, un pic plasmatique d'olsalazine de 3,6 à 4,0 µM a été observé 1 heure après la prise d'une dose unique de 1 g chez les sujets à jeun. Chez les sujets ayant consommé des aliments, la même dose a produit un pic de 2,3 µM 1,7 heure après avoir été prise. Ces résultats mettent en évidence la faible absorption de l'olsalazine et désignent l'estomac et la partie supérieure de l'intestin grêle comme étant les principaux sites d'absorption.

Distribution:

Il a été démontré lors d'études *in vitro* que l'olsalazine est incapable de pénétrer dans les érythrocytes durant une incubation de 30 minutes à 37 °C. La liaison de l'olsalazine aux protéines plasmatiques humaines est extraordinairement élevée : elle s'établit à 99,5 % pour le sérum humain et à 98-99 % pour l'albumine humaine. Par conséquent, la concentration d'olsalazine libre dans le plasma est négligeable. La capacité de liaison de l'olsalazine n'a pas été influencée par d'autres médicaments connus pour leur forte fixation aux protéines. Ainsi, la warfarine, le naproxen, le diazépam et la digoxine administrés à des concentrations pouvant atteindre 600 µM n'ont pas diminué la liaison de l'olsalazine.

Métabolisme:

L'olsalazine est biotransformée en 5-AAS dans le côlon seulement. Aucune étude réalisée chez l'animal ou l'être humain n'a fait état d'une biotransformation systémique. L'endroit où s'effectue la division de l'olsalazine a été vérifié dans bon nombre d'études. 1) Chez les patients ayant subi une colectomie, aucun 5-AAS ne s'est formé. 2) Aucun 5-AAS ni acétyl-5-AAS (Ac-5-AAS) ne peut être dépisté dans le plasma avant qu'il se soit écoulé 4 heures après la prise de l'olsalazine, ce qui correspond à la durée du transit entre la bouche et le caecum. 3) L'ingestion d'une capsule de dialyse traversable le long du tractus gastrointestinal a démontré des taux élevés de 5-AAS et d'Ac-5-ASA (de 5 à 40 µM), mais pas d'olsalazine.

Par conséquent, un milieu bactérien hautement réducteur et la présence d'azoréductases sont nécessaires à la biotransformation de l'olsalazine en 5-AAS, et ces conditions sont remplies dans le caecum et le côlon. Après avoir été produites, les molécules de 5-AAS peuvent être acétylées (Ac-5-AAS) par des bactéries et de façon plus importante par les colonocytes. Il en résulte une augmentation progressive du taux d'Ac-5-AAS dans le côlon. Le 5-AAS lentement absorbé dans le côlon subit une acétylation rapide dans le foie. C'est pourquoi on mesure de très faibles taux circulants de 5-AAS et on trouve dans l'urine de l'Ac-5-AAS presque exclusivement. L'olsalazine absorbée par voie systémique est métabolisée à un degré restreint (environ 10 %) dans le foie, où elle est transformée en olsalazine-O-sulfate (OLZ-S). Cela correspond à une proportion se situant entre 0,1 et 0,4 % de la dose d'olsalazine.

Comme on pourra le voir un peu plus loin, le seul aspect remarquable de ce métabolite mineur est sa longue demi-vie dans le plasma. L'olsalazine-S s'accumule pour atteindre l'état d'équilibre en 2 à 3 semaines. Chez les patients qui prennent des doses quotidiennes de 1,0 g d'olsalazine pendant 2 à 4 ans, on observe une concentration plasmatique stable d'olsalazine-S (de 3,3 à 12,4 µmol/L).

Élimination:

L'olsalazine est éliminée par l'intermédiaire de 4 voies différentes: les reins, la bile, les fèces et le métabolisme.

L'olsalazine absorbée par voie systémique est rapidement éliminée du plasma, sa demi-vie s'établissant à 0,9 heure. L'élimination correspondante du métabolite OLZ-S s'élève à 120 heures, ce qui permet à ce métabolite de s'accumuler et d'atteindre l'état d'équilibre au bout de 10 à 14 jours. Après 14 jours et pendant plus de 1 an, le taux plasmatique d'OLZ-S est demeuré constant. L'élimination lente de ce métabolite est essentiellement due à sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

Dans le côlon, l'olsalazine est rapidement et entièrement biotransformée en 5-AAS. La clairance plasmatique du 5-AAS et de l'Ac-5-AAS s'effectue rapidement par les reins, la demi-vie d'élimination de ces composés s'établissant à 45 et 80 minutes, respectivement. On recueille dans l'urine 20 % de l'Ac-5-AAS et moins de 1 % du 5-AAS.

La clairance biliaire de l'olsalazine chez l'être humain est d'au moins 5 %, si l'on en juge par les études *in vitro*. En raison des difficultés techniques liées au prélèvement de bile, ce genre d'étude chez l'être humain produit souvent des valeurs minimales.

On peut tirer la conclusion suivante à partir d'études comportant l'administration d'une dose unique de 1 g d'olsalazine, en ce qui a trait à son élimination dans l'urine : moins de 1 % sous forme d'olsalazine, 20 % sous forme d'Ac-5-AAS et moins de 1 % sous forme de 5-AAS.

La portion restante, soit 80 %, est éliminée dans les fèces sous forme de 5-AAS et d'Ac-5-AAS. Comme les 5-AAS est acheminé spécifiquement au côlon, où son absorption est faible, des quantités très restreintes de 5-AAS atteignent les reins, et il s'agit alors presque exclusivement du métabolite inerte Ac-5-AAS. En vertu des propriétés pharmacocinétiques de l'olsalazine, environ 99 % de la dose administrée atteint le côlon, où l'olsalazine est entièrement biotransformée en 5-AAS.

Facteurs influençant la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'olsalazine:

L'olsalazine étant un acide faible, elle est principalement absorbée en milieu acide. Par conséquent, les facteurs réduisant l'acidité de l'estomac auront pour effet de diminuer son absorption, et une plus grande quantité d'olsalazine atteindra le côlon. Étant donné que la biotransformation de l'olsalazine est tributaire du milieu bactérien réducteur qu'on trouve dans le côlon, les antibiotiques qui sont fortement confinés au milieu entérique peuvent réduire de façon passagère le taux de biotransformation de l'olsalazine en 5-AAS. Par ailleurs, la prise d'un laxatif ou une diarrhée grave peut temporairement diminuer la formation de 5-AAS en raison de la durée limitée du transit de l'olsalazine dans le côlon.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

En gériatrie, DIPENTUM n'a pas été utilisé chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ces sujets répondent différemment des patients plus jeunes. Selon l'expérience clinique, aucune différence n'a été observée entre les patients jeunes et âgés quant à la réponse au traitement. En général, il faut être prudent lorsqu'on administre un traitement à des personnes âgées en raison de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'autres affections et de traitements médicamenteux concomitants.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver dans un contenant fermé hermétiquement, à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

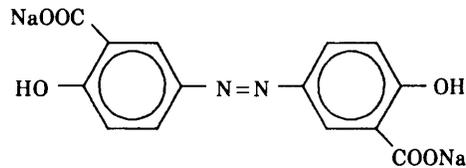
Nom propre: Olsalazine

Nom chimique: Olsalazine sodique (I.N.N. et USAN)
3,3'-azobis(6-hydroxybenzoate) de disodium
5,5'-azodisalicylate de disodium

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{14}H_8N_2Na_2O_6$

346,21

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques: L'olsalazine sodique est une fine poudre cristalline jaune, inodore. L'olsalazine sodique est modérément soluble à soluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde et insoluble dans la majorité des solvants organiques.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Rectocolite hémorragique

Tableau 5: Résumés des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les patients présentant une rectocolite hémorragique en rémission

| # d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) |
|-----------|-----------------------------------|---|----------------------|
| 1 | Comparative placebo à double insu | Olsalazine 500 mg deux fois par jour | 52 |
| | | Placebo | 49 |
| | | Total: | 101 |
| 2 | Active, comparative à double insu | Olsalazine 500 mg deux fois par jour | Total: 164 |
| | | Sulfasalazine 1 g deux fois par jour | |

Deux études comparatives ont montré l'efficacité de l'olsalazine en traitement d'entretien chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique. Dans la première, des patients en rémission ont été répartis au hasard pour recevoir de l'olsalazine à raison de 500 mg, 2 fois par jour, ou un placebo, et les taux de rechute sur une période de 6 mois ont été comparés.

Dans la deuxième étude, 164 patients en rémission ont été répartis au hasard pour recevoir de l'olsalazine à raison de 500 mg, 2 fois par jour, ou de la sulfasalazine à raison de 1 g, 2 fois par jour, et les taux de rechute sur une période de 6 mois ont été comparés.

Résultats de l'étude

Dans la première étude, chez les 52 patients affectés au traitement par l'olsalazine, il y a eu 12 rechutes, et chez les 49 patients recevant le placebo, on en a dénombré 22. Cette différence au chapitre du taux de rechute était significative ($p < 0,02$).

Dans la deuxième étude, le taux de rechute pour l'olsalazine était de 19,5 % tandis que celui pour la sulfasalazine était de 12,2 %, une différence non significative.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale:

Les études de toxicité ayant été menées sur l'olsalazine sodique et résumés ci-dessous confirment la faible toxicité de cet agent.

Au terme d'études toxicologiques approfondies, l'olsalazine s'est révélée être un médicament sûr pour le traitement de courte et de longue durée de la rectocolite hémorragique.

Toxicité à dose unique

Par voie orale, la toxicité était faible pour les trois espèces étudiées, la DL_{50} étant plus élevée que la dose usuelle maximale, soit 5000 mg/kg chez la souris et le rat, et 2000 mg/kg chez le chien.

Par voie intraveineuse, la toxicité était également faible, la DL_{50} chez la souris et le rat s'établissant à 233-266 mg/kg et à 521 mg/kg, respectivement. Lors d'études menées chez le chien, la dose létale s'est établie à environ 300 mg/kg.

Tableau 6: Toxicité à dose répétée

| Voie d'administration | Espèce | Durée de l'administration | Doses administrées mg/kg de poids corporel/jour |
|-----------------------|--------|---------------------------|---|
| orale | Rat | 4 semaines | 5, 50, 100, 200, 400, 800 |
| orale | Chien | 4 semaines | 0, 250, 500, 1000 |
| orale | Rat | 6 mois | 0, 100, 200, 400 |
| orale | Chien | 6 mois | 0, 250, 500, 1000 |

| | | | |
|--------|------------------|------------|---|
| orale | Rat ¹ | 8 semaines | 0, 600, 800, 1100, 1500 (incorporation dans la nourriture) |
| orale | Rat ¹ | 4 semaines | 0, 2000, 2500, 3000 (incorporation dans la nourriture) |
| orale | Rat ¹ | 4 semaines | 0, 800, 1100, 1500, 2000 (gavage) |
| orale | Rat | 12 mois | 0, 400, 800, 1600 |
| orale | Chien | 12 mois | 0, 250, 500, 1000 |
| (i.v.) | Rat | 2 semaines | 0, 10, 30, 90 ² |

1: Étude de détermination posologique

2: Sulfate d'olsalazine

Chez le rat, l'administration à raison de 400 mg/kg durant de longues périodes n'a pas causé de changements notables. Aux doses de 800 et de 1600 mg/kg, le rein s'est révélé être l'organe cible à l'examen morphologique (dilatation pelvienne et foyers de dépôts minéraux, hyperplasie des cellules de transition, congestion et/ou hémorragies et fibrose). Ces anomalies ne se reflétaient pas dans les paramètres cliniques ou autres.

Chez le chien, l'administration à raison de 250 mg/kg n'a pas causé d'effets notables, tandis que des effets gastro-intestinaux passagers ont été observés aux doses de 500 et de 1000 mg/kg (selles molles et vomissements). Aucun changement morphologique n'a été relevé.

Carcinogénicité

Tableau 7: Carcinogénicité

| Voie d'administration | Espèce | Durée de l'administration | Doses administrées mg/kg de poids corporel/jour |
|-----------------------|--------|---------------------------|---|
| orale | Souris | 18 mois | 0, 500, 1000, 2000 |
| orale | Rat | 24 mois | 0, 200, 400, 800 |

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 18 mois comportant l'administration d'olsalazine par voie orale à des souris, l'olsalazine a été étudiée chez des souris mâles et femelles CD-1 recevant des doses quotidiennes de 500, 1000 et 2000 mg/kg (soit environ de 25 à 100 fois la dose d'entretien recommandée chez l'être humain). Un angiosarcome du foie a été découvert chez deux souris mâles (4 %) recevant de l'olsalazine à une dose 100 fois plus élevée que la dose recommandée chez l'être humain. Ce type de tumeur n'est pas apparu chez les autres souris mâles et femelles traitées. La fréquence observée de cette tumeur chez les témoins historiques se situe dans les 4 %.

Même au cours de l'étude chez le rat durant laquelle l'olsalazine a été administrée à raison de 200, 400 et 800 mg/kg pendant plus de 24 mois, la fréquence des tumeurs et des lésions non néoplasiques a été rare dans tous les groupes. Le rein a semblé être l'organe cible, comme l'indique la fréquence accrue de minéralisation et d'hyperplasie des cellules de transition, mais ces altérations n'étaient pas associées à une fréquence plus élevée de néoplasmes du rein. Chez les mâles traités à raison de 400 et de 800 mg/kg, on a également relevé une fréquence accrue de minéralisation et d'hyperplasie focale des cellules de transition de la vessie (présence de calculs dans la lumière vésicale). Dans trois cas, ces

manifestations étaient associées à un cancer de la vessie. Un cancer semblable a aussi été détecté chez un rat témoin.

La survenue de ce cancer est interprétée comme étant la réponse ultime de l'épithélium des cellules de transition à l'exposition chronique aux calculs ou à l'irritation provoquée par ces derniers. Par conséquent, on attribue à ce cancer une origine mécanique et non chimique.

Génotoxicité:

Mutagénicité

Études réalisées:

Mutagénicité bactérienne

Test de mutation sur des cellules de lymphome murin

Analyse de métaphase *in vitro*

Analyse de métaphase *in vivo*

Un programme complet d'études de mutagénicité comportant des tests de mutation génétique et d'aberration chromosomique a été réalisé. Les tests de mutation génétique ont été effectués sur des cellules procaryotes (bactéries) et eucaryotes (cellules de mammifères cultivées). Les tests d'aberration chromosomique ont été réalisés *in vitro* (lymphocytes humains) et *in vivo* (cellules de moelle osseuse de rat).

Les résultats ont démontré que l'olsalazine n'était ni mutagène ni clastogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Tableau 8: Tératologie

| Voie d'administration | Espèce | Durée de l'administration (jours)* | Doses administrées mg/kg de poids corporel/jour |
|-----------------------|--------------------|--|---|
| orale | Rat | 15 av. – 20 pp | 0, 100, 200, 400 |
| orale | Rat | 6 – 15 apr. | 0, 100, 200, 400 |
| orale | Lapin ¹ | 6 – 18 apr. | 0, 200, 400, 800 |
| orale | Lapin | Étude d'adaptation à des doses croissantes | |
| orale | Lapin ¹ | 7 av. - 18 apr. après adaptation | 0, 50, 100, 200, 300, 400 |
| orale | Lapin | 7 av. - 18 apr. après adaptation | 0, 50, 100, 150 |
| orale | Souris | 6 - 15 apr. | 0, 250, 500, 1000 |
| orale | Rat | 15 apr. - 20 pp | 0, 100, 200, 400 |

* av. = avant l'accouplement; apr. = après l'accouplement; pp = postpartum

1: Étude de détermination posologique

Lors d'une étude de fertilité menée chez le rat à des doses de 100, 200 et 400 mg/kg, on n'a pas relevé de réaction indésirable.

Au cours d'une étude de tératologie menée chez le rat, l'influence de l'olsalazine administrée à raison de 100 et de 200 mg/kg était négligeable, tandis qu'une légère influence sur le développement de la croissance a été soupçonnée à la dose de 400 mg/kg.

Au cours d'une étude de tératologie menée chez le lapin, des expériences en vue de déterminer la posologie ont fait ressortir une toxicité maternelle (troubles digestifs) chez les animaux recevant des doses supérieures à 150 mg/kg.

On a réalisé une étude de tératologie en vertu de laquelle le protocole a été modifié (adaptation des animaux à des doses croissantes avant l'accouplement et fractionnement de la dose quotidienne) et des doses de 50, 100 et 150 mg/kg ont été administrées. On n'a pas relevé d'effet toxique pour la mère ni quelque effet que ce soit sur la progéniture.

Au cours d'une étude de tératologie chez la souris comportant l'administration de doses de 250, 500 et 1000 mg/kg, aucun effet n'a été observé chez les femelles ni chez les petits.

Les effets toxiques de l'olsalazine sur le développement fœtal ont été démontrés chez des rates gestantes à qui on a administré durant l'organogenèse des doses de 100 à 400 mg/kg, c'est-à-dire de 5 à 20 fois plus élevées que la dose convenant aux êtres humains. Ces effets se sont manifestés par une diminution du poids fœtal, une ossification tardive et une immaturité des organes viscéraux fœtaux.

L'autoradiographie a confirmé que l'olsalazine ne traverse pas la barrière placentaire chez le rat. L'administration par voie orale d'olsalazine à des rates lactantes à des doses dépassant de 5 à 20 fois la dose administrée chez l'être humain a entraîné un retard de la croissance des petits.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **DIPENTUM**[®]

Capsules d'olsalazine sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **DIPENTUM**[®] 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 **DIPENTUM**[®].

Pour quoi **DIPENTUM**[®] est-il utilisé?

DIPENTUM est utilisé :

- Chez les patients atteints d'une maladie appelée rectocolite hémorragique qui n'ont plus de symptômes. Il est utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir le retour des symptômes.
- Pour traiter une maladie appelée rectocolite hémorragique aiguë. Il est utilisé chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique légère ou modérée. Il est utilisé avec ou sans d'autres médicaments appelés stéroïdes.

Comment **DIPENTUM**[®] agit-il?

DIPENTUM agit à l'intérieur du gros intestin pour arrêter l'inflammation ou empêcher sa réapparition.

Après environ une semaine, vous saurez que **DIPENTUM** fonctionne si vous avez 3 selles sans sang par jour ou moins. La rectocolite hémorragique ne disparaît généralement pas complètement, mais l'utilisation régulière de **DIPENTUM** peut réduire le risque de réapparition des symptômes.

Quels sont les ingrédients dans **DIPENTUM**[®]?

Ingrédients médicinaux: Olsalazine sodique

Ingrédients non médicinaux: oxyde de fer noir, caramel, gélatine, stéarate de magnésium et dioxyde de titane.

DIPENTUM[®] est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Capsules, 250 mg

Ne prenez pas **DIPENTUM**[®] si :

- Vous êtes allergique à l'olsalazine ou à tout autre ingrédient dans **DIPENTUM**.
- Vous êtes allergique aux médicaments appelés salicylates, tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DIPENTUM®, 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'allergies sévères ou d'asthme
- Vous avez des problèmes rénaux
- Vous avez des problèmes de foie
- Vous avez reçu le vaccin contre la varicelle (ou contre le zona) au cours des 6 dernières semaines
- Vous êtes enceinte ou planifiez de le devenir
- Vous allaitez ou planifiez d'allaiter

Autres mises en garde à connaître :

Diarrhée: Vous pourriez avoir de la diarrhée lorsque vous commencez à prendre DIPENTUM. Mentionnez-le à votre professionnel de la santé si vous souffrez de diarrhée sévère. Une diarrhée sévère signifie d'avoir plus de 10 selles molles et liquides en une seule journée.

La diarrhée provoquée par le médicament est différente de celle provoquée par la maladie :

- Diarrhée provoquée par le médicament: 4 selles molles et liquides ou plus, sans sang, en une seule journée. Cela disparaît généralement tout seul.
- Diarrhée causée par la maladie: 4 selles ou plus contenant du sang en une seule journée.

Si votre diarrhée devient plus fréquente et contient parfois du sang, mentionnez-le à votre professionnel de la santé, surtout si vous présentez également de la fièvre, des éruptions cutanées, des crampes ou des nausées.

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 de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DIPENTUM®:

- Médicaments appelés salicylates, comme l'acide acétylsalicylique (Aspirine), utilisés pour réduire la douleur et la fièvre.
- Warfarine, un médicament utilisé pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins.
- Thioguanine ou mercaptopurine, médicaments utilisés pour traiter le cancer.
- Vaccin contre la varicelle.

Comment prendre DIPENTUM®:

- Prenez DIPENTUM exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez-le à intervalles réguliers (c'est-à-dire le même temps entre chaque dose).
- Prenez DIPENTUM avec les repas.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau.
- Continuez à prendre DIPENTUM tous les jours pour éviter le retour de vos symptômes.
- Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose pendant quelques jours ou la diviser en doses plus petites si vous avez une diarrhée liquide. Ne modifiez pas votre dose vous-même.

- Votre professionnel de la santé peut également vous prescrire d'autres médicaments appelés stéroïdes.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr de savoir comment prendre DIPENTUM.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé vous dira quelle dose de DIPENTUM prendre et à quelle fréquence.

Surdosage:

Prendre trop de DIPENTUM peut provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DIPENTUM, 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 oubliez une dose de DIPENTUM, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et continuez avec votre prochaine dose programmée. Vous ne devez jamais prendre plus de 4 capsules à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DIPENTUM®?

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

- Douleurs ou crampes abdominales
- Ballonnements
- Sang dans les selles
- Dépression
- Diarrhée
- Étourdissements
- Fatigue, somnolence ou manque d'énergie
- Maux de tête
- Saignements menstruels abondants
- Impuissance
- Perte de cheveux
- Bouche douloureuse
- Insomnie
- Démangeaisons
- Douleurs articulaires
- Perte d'appétit
- Sautes d'humeur

- Nausées
- Éruptions cutanées
- Rougeur de la peau
- Écoulement nasal
- Sensibilité à la lumière
- Picotements, engourdissements ou « fourmillements ».
- Tremblements
- Maux d'estomac
- Urticaire
- Vertige
- Vomissements.

| 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 | |
| RARE | | | |
| Réaction anaphylactique (réaction allergique sévère): enflure, essoufflement, respiration sifflante, urticaire, éruption cutanée, serrement à la poitrine, crampes, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, palpitations cardiaques ou battements cardiaques accélérés | | | X |
| Bronchospasme (contraction des muscles des poumons): respiration sifflante, toux, difficultés respiratoires | | | X |
| Troubles cardiaques (problèmes de cœur): douleur thoracique, serrement à la poitrine, enflure, fatigue, difficulté à respirer ou essoufflement, palpitations, sensation que votre cœur saute des battements, palpitations cardiaque ou battements de cœur qui s'accélèrent, étourdissements | | | X |
| Colite d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse (inflammation de l'intestin provoquée par le médicament): diarrhée contenant souvent du sang, fièvre, éruption cutanée, crampes abdominales, nausées | | X | |
| Diarrhée liée au médicament (diarrhée provoquée par le médicament): 4 selles liquides ou plus par jour, sans sang | | X | |
| Érythème noueux (inflammation de la couche adipeuse sous la peau): bosses douloureuses | X | | |

| 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 | |
| rouges ou violettes sur la peau, généralement sur les jambes, les tibias ou les cuisses | | | |
| Hématotoxicité (dommages aux cellules sanguines): fièvre, maux de gorge, ulcères buccaux, ecchymoses, saignements anormaux, éruption cutanée | | x | |
| Hépatite (inflammation du foie): jaunissement de la peau, maux de ventre, démangeaisons, fièvre, fatigue, nausées, vomissements | | x | |
| Maladie pulmonaire interstitielle (inflammation et lésions dans les poumons): essoufflement, toux sèche, fatigue, inconfort à la poitrine | | x | |
| Neuropathie périphérique (lésions des nerfs): faiblesse, mouvements incontrôlés, picotements et engourdissements dans les extrémités, maladresse | | x | |
| Troubles rénaux et urinaires (maladie des reins ou de la vessie): douleur ou brûlure lors de l'urination, sang dans les urines, augmentation ou diminution de la quantité ou de la fréquence des urines, enflure, maux de ventre, nausées, vomissements, somnolence, confusion | | x | |
| Réactions cutanées graves potentiellement mortelles (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS)) : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes de grippe, cloques et peau qui pèle autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, et qui se propagent à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort dans la poitrine, sensation de soif, uriner moins souvent, avoir moins d'urine ou une urine foncée, urticaire, démangeaisons rouges ou sèches, taches violettes ou rouges sur la peau | | | x |

| 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 | |
| Diarrhée sévère : 10 selles liquides ou plus par jour | | x | |
| Aggravation des symptômes d'allergies | | x | |
| Aggravation des symptômes de l'asthme | | x | |

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 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 ;
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conserver dans un contenant bien fermé à température ambiante (15°C à 30°C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de DIPENTUM®:

- 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 distributeur www.searchlightpharma.com, ou en téléphonant au 1-855-331-0830.

Le présent dépliant a été rédigé par Atnahs Pharma UK Limited.

Dernière révision: 19 avril 2024