



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

olsalazine

DIPENTUM 250 mg, gélule

B/100 (CIP 34009 333 040 7 2)

DIPENTUM 500 mg, comprimé

B/60 (CIP 34009 339 402 8 7)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	A07EC03 (Anti-inflammatoire intestinal)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique (RCH), particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; DIPENTUM 250 mg gélule : 26/09/1990, DIPENTUM 500 mg comprimé : 25/07/1995. Rectificatifs le 23/09/2011, le 30/09/2011 et le 17/04/2012 (cf. annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.	
Classification ATC	2016 A A07 A07E A07EC A07EC03	Voies digestives et métabolisme Anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux-intestinaux anti-inflammatoires intestinaux Acide aminosalicylique et analogues Olsalazine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/02/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de DIPENTUM était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique (RCH), particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique pertinente permettant d'évaluer l'efficacité de DIPENTUM dans son indication.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2009 au 31 mai 2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications », cf. annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2016), le nombre de prescriptions de la spécialité DIPENTUM est estimé à 4866.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 septembre 2011, la place de DIPENTUM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention particulièrement chez les patients intolérants à la salazopyrine.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIPENTUM reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : PRINCIPALES MODIFICATIONS DE RCP INTERVENUES DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION PAR LA COMMISSION

DIPENTUM 250 mg – Résumé des Caractéristiques Produit

Paragraphe concerné	Libellé précédent (au 10 juin 2010)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 04/08/2015 - Rectificatif du 17/04/2012
2.	Olsalazine sodique 250,00 mg Quantité correspondant à olsalazine base..... 218,23 mg Stéarate de magnésium 1,25 mg Pour une gélule n°1 de 251,25 mg. <u>Composition de l'enveloppe de la gélule</u> : gélatine, dioxyde de titane, caramel.	Olsalazine sodique 250,00 mg Quantité correspondant à olsalazine base..... 218,23 mg Stéarate de magnésium 1,25 mg Pour une gélule n°1 de 251,25 mg. Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, caramel. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.3	• Hypersensibilité connue aux salicylés ou à l'un des composants. • Insuffisance rénale ou hépatique graves.	• Hypersensibilité connue à l'olsalazine, aux salicylés ou à l'un des composantexcipients. • Insuffisance rénale ou hépatique grave.
4.4	La fonction rénale sera vérifiée avant traitement puis régulièrement (protéinurie, créatininémie). 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.	La fonction rénale sera vérifiée avant traitement puis régulièrement (protéinurie, créatininémie). 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	Sans objet.	Sans objet. 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 aminosalicilylique (ASA), notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

4.6	<u>Grossesse :</u> Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'olsalazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement par l'olsalazine sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles. En effet, un cas d'atteinte du parenchyme rénal foetal (avec hyperéchogénicité des reins foetaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule au 2e trimestre de la grossesse. Ceci constitue un argument pour éviter des fortes doses d'olsalazine en cours de grossesse. En conséquence, si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale foetale est conseillée. <u>Allaitement :</u> Le passage de la mésalazine, métabolite de l'olsalazine, dans le lait maternel est faible. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la mésalazine dans le lait par des dosages répétés. L'allaitement pendant un traitement par ce médicament semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.	<u>Grossesse :</u> 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 actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'olsalazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossessed'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement par l'olsalazine sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles. En effet, un cas d'atteinte du parenchyme rénal foetal (avec hyperéchogénicité des reins foetaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule au 2e trimestre de la grossesse. Ceci constitue un argument pour éviter des fortes doses d'olsalazine en cours de grossesse. En conséquence, si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale foetale est conseillée. L'olsalazine doit être utilisée pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. <u>Allaitement :</u> Le passage de la mésalazine, métabolite de l'olsalazine, dans le lait maternel est faible. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la mésalazine dans le lait par des dosages répétés. L'allaitement pendant un traitement par ce médicament semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.
4.7	Sans objet.	<u>Sans objet.</u> 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 le profil d'effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.
4.8	Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires, pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas). <u>Les autres effets indésirables les plus fréquemment décrits sont :</u> - <i>cutanés</i> : éruption avec prurit possible, urticaire ; - <i>digestifs</i> : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie ; - <i>généraux</i> : céphalées, fièvre ; - <i>musculosquelettiques</i> : arthralgies, myalgies. <u>Les effets indésirables les plus rarement décrits sont :</u>	Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires, pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas). <u>Les autres effets indésirables les plus fréquemment décrits sont :</u> - <i>cutanés</i> : éruption avec prurit possible, urticaire ; - <i>digestifs</i> : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie ; - <i>généraux</i> : céphalées, fièvre ; - <i>musculosquelettiques</i> : arthralgies, myalgies. <u>Les effets indésirables les plus rarement décrits sont :</u>

	- <i>cardiaques</i> : péricardites, exceptionnelles myocardites contre-indiquant toute réintroduction - <i>cutanés</i> : photosensibilité ; - <i>généraux</i> : vertiges, alopecie ; - <i>hématologiques</i> : anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des différentes lignées sanguines ; <i>hépatiques</i> : augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite ; - <i>hypersensibilité</i> : œdème de Quincke ; - <i>pulmonaires</i> : pneumopathie interstitielle exceptionnelle ; - <i>rénaux</i> : néphrite tubulo-interstitielle.	- <i>cardiaques</i> : péricardites, exceptionnelles myocardites contre-indiquant toute réintroduction - <i>cutanés</i> : photosensibilité ; - <i>généraux</i> : vertiges, alopecie ; - <i>hématologiques</i> : anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des différentes lignées sanguines ; <i>hépatiques</i> : augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite ; - <i>hypersensibilité</i> : œdème de Quincke ; - <i>pulmonaires</i> : pneumopathie interstitielle 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 $< 1/10\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> • Fréquent : céphalées • Peu fréquent : fièvre <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> • Peu fréquent : thrombocytopénie • Fréquence indéterminée : anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie. <u>Affections gastro-intestinales</u> • Fréquent : diarrhées, nausées • Peu fréquent : vomissements, dyspepsie • Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, pancréatite <u>Affections hépatobiliaires</u> • Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques • Fréquence indéterminée : hépatite, augmentation de la bilirubine <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Fréquent : éruption cutanée • Peu fréquent : prurit, alopecie, réactions de photosensibilité, urticaire • Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique <u>Affections cardiaques</u> • Peu fréquent : tachycardie • Fréquence indéterminée : myocardite (contre indiquant toute réintroduction), palpitations, péricardite <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Fréquence indéterminée : néphrite tubulo- interstitielle <u>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</u> • Peu fréquent : dyspnée • Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> • Fréquent : arthralgie • Peu fréquent : myalgie <u>Affections du système nerveux</u>
--	---	---

		• Peu fréquent : vertiges, paresthésie • Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique <u>Affections psychiatriques</u> • Peu fréquent : dépression <u>Affections oculaires</u> • Fréquence indéterminée : vision trouble
4.9	Sans objet.	Sans objet. 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.
7.	UCB PHARMA S.A. Défense-Ouest 420 rue d'Estienne d'Orves 92700 COLOMBES FRANCE	UCB PHARMA S.A. Défense-Ouest 420 rue d'Estienne d'Orves 92700 COLOMBES FRANCE ATNAHS PHARMA UK LIMITED SOVEREIGNE HOUSE MILES GRAY ROAD BASILDON ESSEX SS14 3FR ROYAUME-UNI

DIPENTUM 500 mg– Résumé des Caractéristiques Produit

Paragraphe concerné	Libellé précédent (au 10 juin 2010)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 04/08/2015 - Rectificatif du 17/04/2012
2.	Olsalazine sodique 500,00 mg Quantité correspondant à olsalazine base..... 436,50 mg Stéarate de magnésium 1,25 mg Silice colloïdale anhydre 2,00 mg Polyvidone K 30 30,40 mg Crospovidone 30,00 mg Pour un comprimé de 564,4 mg.	Olsalazine sodique 500,00 mg Quantité correspondant à olsalazine base..... 436,50 mg Stéarate de magnésium 1,25 mg Silice colloïdale anhydre 2,00 mg Polyvidone K 30 30,40 mg Crospovidone 30,00 mg Pour un comprimé de 564,4 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.2	Voie orale. RESERVE A 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 : - <u>Traitement d'attaque :</u> 3 à 4 comprimés par jour, en 3 à 4 prises régulièrement espacées. Il est conseillé de débuter progressivement ce traitement (par exemple avec 1 comprimé) 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. - <u>Traitement d'entretien :</u> 1 comprimé 2 fois par jour. Chez l'enfant de plus de 6 ans (en raison du risque de fausse route). - <u>Traitement d'attaque :</u> 1 à 3 comprimés par jour en fonction de l'âge et du poids. - <u>Traitement d'entretien :</u> 1 comprimé 2 fois par jour.	Voie orale. RESERVE A 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 : - <u>Traitement d'attaque :</u> 3 à 4 comprimés par jour (soit 1,5 à 2 g), en 3 à 4 prises régulièrement espacées. Il est conseillé de débuter progressivement ce traitement (par exemple avec 1deux 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. - <u>Traitement d'entretien :</u> 1 comprimé 2 fois par jour. Chez l'enfant de plus de 6 ans (en raison du risque de fausse route). - <u>Traitement d'attaque :</u> 1 à 3 comprimés par jour en fonction de l'âge et du poids. - <u>Traitement d'entretien :</u> 1 comprimé 2 fois par jour.
4.3	• Hypersensibilité connue aux salicylés ou à l'un des composants. • Insuffisance rénale ou hépatique graves.	• Hypersensibilité connue à l'olsalazine, aux salicylés ou à l'un des composantsexipients. • Insuffisance rénale ou hépatique grave.
4.4	La fonction rénale sera vérifiée avant traitement puis régulièrement (protéinurie, créatininémie). 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.	La fonction rénale sera vérifiée avant traitement puis régulièrement (protéinurie, créatininémie). 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	Sans objet.	Sans objet. 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 aminosalicilyque (ASA), notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).
4.6	<u>Grossesse</u> : Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'olsalazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement par l'olsalazine sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles. En effet, un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule au 2e trimestre de la grossesse. Ceci constitue un argument pour éviter des fortes doses d'olsalazine en cours de grossesse. En conséquence, si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale fœtale est conseillée. <u>Allaitement</u> : Le passage de la mésalazine, métabolite de l'olsalazine, dans le lait maternel est faible. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la mésalazine dans le lait par des dosages répétés. L'allaitement pendant un traitement par ce médicament semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.	<u>Grossesse</u> : Il a été montré que l'olsalazine est à l'origine d'une toxicité sur le développement fœtal 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 actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'olsalazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement par l'olsalazine sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles. En effet, un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule au 2e trimestre de la grossesse. Ceci constitue un argument pour éviter des fortes doses d'olsalazine en cours de grossesse. En conséquence, si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale fœtale est conseillée. L'olsalazine doit être utilisée pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. <u>Allaitement</u> : Le passage de la mésalazine, métabolite de l'olsalazine, dans le lait maternel est faible. Des petites quantités du métabolite 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. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la mésalazine dans le lait par des dosages répétés. L'allaitement pendant un traitement par ce médicament semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.

4.7	Sans objet.	Sans objet. 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 le profil d'effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.
4.8	Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires, pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas). <u>Les autres effets indésirables les plus fréquemment décrits sont :</u> - <i>cutanés</i> : éruption avec prurit possible, urticaire ; - <i>digestifs</i> : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie ; - <i>généraux</i> : céphalées, fièvre ; - <i>musculosquelettiques</i> : arthralgies, myalgies. <u>Les effets indésirables les plus rarement décrits sont :</u> - <i>cardiaques</i> : péricardites, exceptionnelles myocardites contre-indiquant toute réintroduction - <i>cutanés</i> : photosensibilité ; - <i>généraux</i> : vertiges, alopecie ; - <i>hématologiques</i> : anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des différentes lignées sanguines ; - <i>hépatiques</i> : augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite ; - <i>hypersensibilité</i> : œdème de Quincke ; - <i>pulmonaires</i> : pneumopathie interstitielle exceptionnelle ; - <i>rénaux</i> : néphrite tubulo-interstitielle.	Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires, pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas). <u>Les autres effets indésirables les plus fréquemment décrits sont :</u> - <i>cutanés</i> : éruption avec prurit possible, urticaire ; - <i>digestifs</i> : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie ; - <i>généraux</i> : céphalées, fièvre ; - <i>musculosquelettiques</i> : arthralgies, myalgies. <u>Les effets indésirables les plus rarement décrits sont :</u> - <i>cardiaques</i> : péricardites, exceptionnelles myocardites contre-indiquant toute réintroduction - <i>cutanés</i> : photosensibilité ; - <i>généraux</i> : vertiges, alopecie ; - <i>hématologiques</i> : anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des différentes lignées sanguines ; - <i>hépatiques</i> : augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite ; - <i>hypersensibilité</i> : œdème de Quincke ; - <i>pulmonaires</i> : pneumopathie interstitielle 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> • Fréquent : céphalées • Peu fréquent : fièvre <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> • Peu fréquent : thrombocytopénie • Fréquence indéterminée : anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie. <u>Affections gastro-intestinales</u> • Fréquent : diarrhées, nausées • Peu fréquent : vomissements, dyspepsie • Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, pancréatite <u>Affections hépatobiliaires</u> • Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques • Fréquence indéterminée : hépatite, augmentation de la bilirubine <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> • Fréquent : éruption cutanée

		• Peu fréquent : prurit, alopecie, reactions de photosensibilite, urticaire • Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique <u>Affections cardiaques</u> • Peu fréquent : tachycardie • Fréquence indéterminée : myocardite (contre indiquant toute réintroduction), palpitations, péricardite <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> • Fréquence indéterminée : néphrite tubulo- interstitielle <u>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</u> • Peu fréquent : dyspnée • Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> • Fréquent : arthralgie • Peu fréquent : myalgie <u>Affections du système nerveux</u> • Peu fréquent : vertiges, paresthésie • Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique <u>Affections psychiatriques</u> • Peu fréquent : dépression <u>Affections oculaires</u> • Fréquence indéterminée : vision trouble
4.9	Sans objet.	Sans objet. 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.
7.	UCB PHARMA S.A. Défense-Ouest 420 rue d'Estienne d'orves 92700 COLOMBES FRANCE	UCB PHARMA S.A. Défense-Ouest 420 rue d'Estienne d'orves 92700 COLOMBES FRANCE ATNAHS PHARMA UK LIMITED SOVEREIGNE HOUSE MILES GRAY ROAD BASILDON ESSEX SS14 3FR ROYAUME-UNI