

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **DIPENTUM**^{MD}

(olsalazine sodique)

Gélules à 250 mg

Anti-inflammatoire pour le tractus gastro-intestinal inférieur

Atnahs Pharma UK Limited
Sovereign House, Miles Gray Road
Basildon
Essex SS14 3FR
United Kingdom

Date de préparation:
13 mars 2015

Distribué par:
Searchlight Pharma Inc.
Montreal, Quebec, H3J 1M1.

Numéro de contrôle : 182519

^{MD} DIPENTUM est une marque déposée d'Atnahs Pharma UK Limited

NOM DU PRODUIT

 **DIPENTUM**

(olsalazine sodique)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire pour le tractus gastro-intestinal inférieur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 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 et les acides hydroxyéicosatétranoïques [HETE]), 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.

La biodisponibilité systémique suite à l'administration orale d'olsalazine est limitée. D'après des études sur l'administration orale et intraveineuse, environ 2,4 % d'une dose orale unique de 1,0 g sont absorbés. Moins de 1 % d'olsalazine est retrouvé dans l'urine. Les autres 98 - 99 % de la dose orale atteindront le côlon, où chaque molécule sera rapidement transformée en deux molécules de 5-AAS par les bactéries intestinales et grâce au faible potentiel d'oxydoréduction prévalant dans ce milieu. L'acide 5-aminosalicylique libéré est absorbé lentement, ce qui entraîne une concentration locale très élevée au niveau du côlon.

La fraction d'olsalazine qui est absorbée de façon systémique est rapidement éliminée, sa demi-vie plasmatique étant de 0,9 heure. L'acide 5-aminosalicylique et l'acide acétyl-5-aminosalicylique (Ac-5-AAS) sont éliminés rapidement par les reins, les demi-vies d'élimination étant de 45 et 80 minutes, respectivement. Dans l'urine, on retrouve moins de 1 % d'olsalazine sous forme inchangée, 20 %

sous forme de Ac-5-AAS et moins de 1 % sous forme de 5-AAS. Le restant (80 %) est éliminé dans les selles sous forme de 5-AAS et de Ac-5-AAS.

En gériatrie, DIPENTUM n'a pas été utilisé chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou 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.

ÉTUDES CLINIQUES

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. 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, 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. Après 6 mois, on a comparé les taux de rechute, qui se sont établis à 19,5 % et à 12,2 % pour l'olsalazine et la sulfasalazine, respectivement, une différence non significative.

INDICATIONS

Traitement d'entretien prolongé des patients dont la rectocolite hémorragique est en rémission.

Traitement de la rectocolite hémorragique aiguë, d'intensité faible à modérée, avec ou sans administration concomitante de stéroïdes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'olsalazine, à d'autres salicylés ou à n'importe lequel des excipients.

MISES EN GARDE

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.

Grossesse

On a montré 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'immaturation 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.

Allaitement maternel

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 rats.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de ce traitement n'ont pas été établies chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS

Généralités

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 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, crampe 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.

Allergies et/ou asthme sévères

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

Fonction rénale

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 la section RÉACTIONS 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 TOXICOLOGIE ANIMALE, 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.

Fonction hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être surveillés (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Sang

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 saignement.

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 antivarielleux afin d'éviter la possibilité d'un risque accru du syndrome de Reye.

Interaction entre le médicament et les analyses de laboratoire

Aucune connue.

Information pour les patients

On doit informer les patients qu'on n'observe que rarement une rémission complète de la rectocolite hémorragique, et que les risques de récurrence peuvent être considérablement réduits par l'administration continue d'olsalazine.

On recommande aux patients de prendre l'olsalazine de façon régulière, de ne pas ingérer plus de 4 gélules en une seule prise, et de prendre les gélules avec les repas. Le médicament doit être administré en doses fractionnées égales. On doit informer les patients que l'on a rapporté des selles

liquides et de la diarrhée dans 15 % des cas à la suite de l'administration initiale. Le médecin doit être consulté dans les cas graves de diarrhée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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 1). 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 2). 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.

TABLEAU 1 :		
Réactions indésirables ayant entraîné l'abandon lors d'études comparatives		
	<i>Total</i>	
	Olsalazine (N = 441)	Placebo (N = 208)
Diarrhée ou selles liquides	26 (5,9 %)	10 (4,8 %)
Nausées	3	2
Douleurs abdominales	5 (1,1 %)	0
Éruption cutanée ou 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 2 : 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) %
<i>Troubles digestifs</i>		
Diarrhée	11,1	6,7
Douleur/crampes abdominales	10,1	7,2
Nausées	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
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Anorexie	1,3	1,9
<i>Troubles du système nerveux</i>		
Céphalées	5,0	4,8
Insomnie	-	2,4
<i>Troubles généraux et touchant le point d'administration</i>		
Fatigue/somnolence/léthargie	1,8	2,9
<i>Troubles psychiatriques</i>		
Dépression	1,5	-
<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	-

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.

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 digestifs

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.

Épreuves de 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.

PHARMACOVIGILANCE

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, pancytopenie.

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 immunitaires

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

Cedème angioneurotique, urticaire, prurit, syndrome de Stevens-Johnson.

ABUS DES MÉDICAMENTS ET DÉPENDANCE

Abus : Aucun abus n'a été rapporté.

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

SURDOSAGE

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

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 aiguë 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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 gélules) par jour. Si l'on n'obtient pas de réponse 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.

POSOLOGIE HABITUELLE POUR ADULTES (INCLUANT LES PERSONNES ÂGÉES)

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

Prophylaxie : 500 mg (2 gélules), 2 fois par jour.

Remarques générales

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 récurrences et de s'assurer que le patient demeure asymptomatique.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance active

Nom propre :

Olsalazine

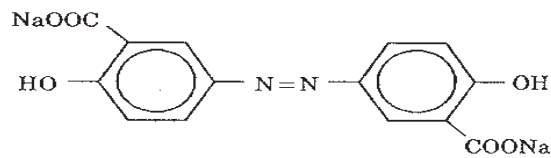
Noms chimiques :

Olsalazine sodique (I.N.N. et USAN)

3,3'-azobis(6-hydroxybenzoate) de disodium

5,5'-azodisalicylate de disodium

Structure chimique :



Formule moléculaire : $C_{14}H_8N_2Na_2O_6$

Poids moléculaire : 346,21

Description : L'olsalazine sodique est une fine poudre cristalline jaune, inodore.

Solubilité : L'olsalazine sodique est modérément soluble à soluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde et insoluble dans la majorité des solvants organiques.

Composition :

L'ingrédient inactif contenu dans chaque gélule d'olsalazine sodique dosée à 250 mg est le stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule renferme les ingrédients inactifs suivants : oxyde ferrosoferrique, caramel, gélatine et dioxyde de titane.

PRÉSENTATION

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

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

PHARMACOLOGIE

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 effet 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.

Pharmacodynamie chez l'animal

In vitro

L'olsalazine a été soumise à des tests visant à déterminer ses effets anti-inflammatoires in vitro contre des neutrophiles et des lymphocytes activés. Dans tous les cas sauf deux, les effets n'ont été observés qu'en présence de concentrations extraordinairement élevées, c.-à-d. 1000 fois plus que le taux relevé dans le plasma humain. Cependant, l'olsalazine pouvait inhiber efficacement ($K_i = 20 \mu\text{m}$) la xanthine-oxydase, enzyme responsable de la production de radicaux libres oxygénés destructeurs, et pouvait aussi inhiber l'activation des neutrophiles par le tripeptide FMLP, dérivé de la paroi des cellules bactériennes.

In vivo

Effets pharmacologiques primaires :

Aucune étude sur l'olsalazine n'a été réalisée en raison de l'absence d'un modèle animal adéquat pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin. Dans d'autres modèles d'inflammation, des effets légers ou négligeables ont été observés à des doses très élevées.

Effets pharmacologiques secondaires :

Effets gastro-intestinaux : des doses élevées d'olsalazine ont provoqué de la diarrhée chez les animaux et les êtres humains. Des selles aqueuses sont apparues chez des rats recevant un régime alimentaire ordinaire additionné de 500 mg/kg d'olsalazine. Une réponse semblable a été observée chez des rats recevant une alimentation sans fibres additionnée de 150 mg/kg d'olsalazine. Dans ce dernier cas, la diarrhée a cessé après 3 ou 4 jours d'administration quotidienne continue et n'est pas réapparue lorsque la dose a été augmentée de 50 mg/kg. Cette adaptation a été observée dans d'autres espèces, y compris chez l'être humain.

Bien qu'on n'ait pas entièrement élucidé le mécanisme par lequel l'olsalazine provoque la diarrhée, on sait que l'olsalazine peut entraîner une sécrétion d'eau de la muqueuse du grêle sans influencer sur l'absorption. Cet effet est attribuable à la molécule intacte d'olsalazine subissant l'influence d'un mécanisme siégeant au niveau de la muqueuse. On n'observe pas d'effet semblable avec l'olsalazine à action générale. L'effet est rapidement réversible. Les prostaglandines n'interviennent pas dans la sécrétion. Aucune lésion intestinale n'a été relevée au cours d'études prolongées chez des animaux, et ce, peu importe la dose administrée.

Pharmacocinétique chez l'animal

L'information utile portant sur l'absorption, la biodisponibilité et l'excrétion est présentée à la section traitant de la pharmacocinétique chez l'être humain.

Distribution :

L'autoradiographie du corps entier de rats des deux sexes, y compris des rates gravides, effectuée après l'administration par voies orale et intraveineuse a démontré la répartition suivante : administration par voie orale : présence en majeure partie dans le tube digestif et en quantités traces dans le bassinet du rein. Absence de radioactivité dans le placenta et les fœtus; administration par voie i.v. : apparition rapide dans le canal biliaire et le duodénum (signe d'excrétion biliaire importante). L'olsalazine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et n'a pas été relevée dans les testicules. La radioactivité a été éliminée en 48 heures dans le cas des deux voies d'administration.

Excrétion :

L'olsalazine marquée aux isotopes administrée à des rats et à des chiens a été totalement éliminée en 48 à 96 heures, comme l'ont montré une mesure de la radioactivité et une analyse chimique. L'olsalazine et ses métabolites ont été excrétés exclusivement dans les fèces et dans l'urine. Chez le rat et le chien, une importante fraction de l'olsalazine administrée par voie intraveineuse a été éliminée par sécrétion biliaire (25-70 %).

Pharmacodynamie chez l'être humain

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 décruée, 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'elle, 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.

Pharmacocinétique chez l'être humain :

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 du 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.

Biotransformation (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 cæcum. 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 mM), 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 cæcum 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 $\mu\text{mol/L}$).

Excrétion :

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

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 de 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 le 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.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Par voie orale, la toxicité était faible pour les trois espèces étudiées, la DL₅₀ 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 DL₅₀ 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.

Toxicité chronique

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

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.

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.

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.

Dans le cadre 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.

CONCLUSION

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.

RÉFÉRENCES

1. Azad Khan AK *et al.* An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine. *Lancet* (1977) 2: 892-895.
2. Berglin T *et al.* Olsalazine induced diarrhea in the rat - Possibilities of tolerance development. Rapport de projet/produit L 342 C41 RI. Pharmacia AB, Uppsala, Suède (1985).
3. Bodin NO. Biliary excretion of ^{14}C -ADS after a single intravenous administration to the rat. Rapport de projet/produit L 342 C32 RI. Pharmacia AB, Suède (1984).
4. Bodin NO. Biliary excretion of ^{14}C -olsalazine sodium after a single venous administration to the dog. Rapport de projet/produit L 342 C36. Pharmacia AB, Suède (1985).
5. Campbell DES. Therapy of ulcerative colitis with drugs based on the action of 5-aminosalicylic acid. Translation from the German original. *Schwerpunkt Medizin* (1986) 9, Heft 3: 12-20.
6. Das KM *et al.* Small bowel absorption of sulfasalazine and its hepatic metabolism in human beings, cats and rats. *Gastroenterology* (1979) 77: 280-284.
7. Dick *et al.* Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* (1964) 5: 437-442.
8. Ewe K *et al.* Treatment of ulcerative colitis with olsalazine and sulphasalazine: Efficacy and side effects. *Scand J Gastroenterol* (1988) 23 (Suppl 148): 70-75.
9. Feurle G *et al.* Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomized double blind trial. *Gut* (1989) 30: 1354-1361.
10. Georg KJ *et al.* The effects of disodium-azobis (DIS) on water and electrolyte transfer on the rat ileum and colon in vivo compared with sulfasalazine (SASP), 5-aminosalicylic acid (SA) and sulfapyridine (SP). (Résumé) *Gastroenterology* (1984) 86: 1091.
11. Georg KJ *et al.* Azodisalicylate-induced intestinal secretion: An in-vivo and in-vitro examination on the rat ileum and colon. (Résumé) *Gastroenterol Clin Biol* (1984) 8: 867.
12. Georg KJ *et al.* Der Effekt von Sulphasalazine, 5-Aminosalizylsäure, Sulphapyridin und Disodiumazobis auf den Elektrolyt - und Wassertransfer am intaken Ileum and Kolon der Ratte. *Verh Dtsch Ges Inn Med* (Allemagne de l'Ouest) (1984) 90 II: 1611-1614.
13. Georg KJ *et al.* Effect of azodisalicylate and HB 313 on water and ion transfer in the rat ileum in vivo and in vitro. (Résumé) *Gastroenterology* (1985) 88: 1397.
14. Haagen Nielsen O and Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br J Clin Pharmacol* (1983) 16: 738-740.

15. Hanngren A *et al.* Distribution and metabolism of salicyl-azo-sulphapyridine. I. A study with ¹⁴C-salicyl-azo-sulphapyridine and ¹⁴C-5-amino-salicylic acid. *Acta Med Scand* (1963) 173, fasc 1: 61-72.
16. Hetzel DJ *et al.* Alimentary Tract and Pancreas, Azodisalicylate (Olsalazine) in the treatment of active ulcerative colitis. A placebo controlled clinical trial and assessment of drug disposition. *Gastroenterology and Hepatology* (1986) 1: 257-266.
17. Ireland A *et al.* Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* (1988) 29: 835-837.
18. Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other pro-drugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* (1985) 10: 285-302.
19. Lauritsen K *et al.* Effects of sulphasalazine and disodium azodisalicylate on colonic PGE₂ concentrations determined by equilibrium in vivo dialysis of faeces in patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Gut* (1984) 25: 1271-1278.
20. Lauritsen *et al.* Colonic azodisalicylate metabolism determined by in vivo dialysis in healthy volunteers and patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* (1984) 86: 1496-1500.
21. Lauritsen K *et al.* Long-term olsalazine treatment: pharmacokinetics, tolerance and effects on local eicosanoid formation in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Gut* (1988) 29: 974-982.
22. Meyers S *et al.* Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. *Gastroenterology* (1987) 93: 1255-1262.
23. Modaweg-Hansen L *et al.* A 26-week oral toxicity study of Ph CJ 91B in the Beagle dog. Volume I et II. Numéro de projet 81249. Bio-Research Laboratories Ltd., Canada (1983).
24. Modaweg-Hansen L *et al.* A chronic one-year (52 week) assessment of the potential oral toxicity of CJ 91B in the Beagle dog. Volume I et II. Numéro de projet 81383. Bio-Research Laboratories Ltd., Canada (1985).
25. Nellis GF. Diarrhea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* (1989) I: 383.
26. Peppercorn MA et Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulphapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* (1972) 181: 555-562.
27. Rao SS, Cann PA and Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* (1987) 22: 332-336.
28. Rao S *et al.* Olsalazine or sulphasalazine in first attacks of ulcerative colitis? A double blind study. *Gut* (1989) 30: 675-679.

29. Ryde M et Ahnfelt NO. Study on the pharmacokinetics of different single, oral doses of olsalazine sodium, within a possible therapeutic range, in healthy volunteers. Rapport de projet/produit L 342 G8 RI. Pharmacia AB, Uppsala, Suède (1985).
30. Ryde M et Ahnfelt NO. Pharmacokinetics of olsalazine sodium in healthy volunteers after single i.v. dose and oral dose with and without food. Rapport de projet/produit L 342 G7 RI. Pharmacia AB, Uppsala, Suède (1985).
31. Ryde M et Gustavsson. Studies on the biliary excretion of olsalazine sodium (ADS) in humans. Rapport de projet/produit L 342 G6 RI. Pharmacia AB, Uppsala, Suède (1985).
32. Ryde M. The absorption and excretion of a single 1g dose of CJ 91B in colonectomized volunteers. Rapport de projet/produit L 342 G3 RI. Pharmacia AB, Suède (1982).
33. Sandberg-Gertzén H *et al.* Effect of azodisal sodium and sulphasalazine on ileostomy output of fluid, PGE₂ and PGF₂ in subjects with a permanent ileostomy. *Gut* (1986) 27: 1306-1311.
34. Sandberg-Gertzén H *et al.* Absorption and excretion of a single 1g dose of azodisal sodium in subjects with ileostomy. *Scand J Gastroenterol* (1983) 18: 107-111.
35. Sandberg-Gertzén H *et al.* Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* (1986) 90: 1024-1030.
36. Selby WS *et al.* Olsalazine in active ulcerative colitis. *Brit Med J* (1985) 291: 1373-1375.
37. van Hogezaand RA *et al.* Disposition of disodium azodisalicylate in healthy subjects. A possible new drug for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* (1985) 88: 717-722.
38. Willoughby C *et al.* Double-blind comparison of olsalazine and sulphasalazine in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* (1988) 23 (Suppl 148): 40-44.