SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk 500 mg Granu-Stix, granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 1000 mg Granu-Stix, granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 1,5 g Granu-Stix, granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 3 g Granu-Stix, granulaat met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet van Salofalk 500 mg Granu-Stix bevat 500 mg mesalazine.
Elk sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix bevat 1000 mg mesalazine.
Elk sachet van Salofalk 1,5 g Granu-Stix bevat 1,5 g mesalazine.
Elk sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix bevat 3 g mesalazine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elk sachet van Salofalk 500 mg Granu-Stix bevat 1,0 mg aspartaam en 0,04 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix bevat 2,0 mg aspartaam en 0,08 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 1,5 g Granu-Stix bevat 3,0 mg aspartaam en 0,12 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix bevat 6,0 mg aspartaam en 0,24 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat met verlengde afgifte
Beschrijving: staafvormig of rond, beige of bruinachtig granulaat met of zonder gelige oppervlaktedelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

Voor de behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa
Eenmaal daags 1 sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix, 1 of 2 sachets van Salofalk 1,5 g Granu-Stix, 3 sachets van Salofalk 1000 mg Granu-Stix of 3 sachets van Salofalk 500 mg Granu-Stix (overeenkomend met 1,5-3,0 g mesalazine per dag), bij voorkeur ’s ochtends in te nemen, op geleide van de klinische behoefte van de individuele patiënt.
Het is ook mogelijk om de voorgeschreven dagelijkse dosis in te nemen in drie verdeelde doses (1 sachet van Salofalk 500 mg Granu-Stix driemaal daags of 1 sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix driemaal daags), indien dit prettiger is voor de patiënt.

Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven van colitis ulcerosa
De standaardbehandeling is 0,5 g mesalazine driemaal daags (’s morgens, ’s middags en ’s avonds), overeenkomend met een totale dosis van 1,5 g mesalazine per dag.
Voor patiënten met een verhoogd risico op recidief, om medische redenen of omwille van problemen om zich te houden aan de inname van drie dagelijkse doses, kan het doseringsschema aangepast worden naar 3,0 g mesalazine als een enkele dagelijkse dosis, bij voorkeur ’s ochtends.

Pediatrische patiënten

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen (leeftijd 6-18 jaar).

Kinderen van 6 jaar en ouder
Acute aandoening: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 30-50 mg/kg/dag eenmaal daags, bij voorkeur ’s ochtends of in verdeelde doses. Maximale dosis: 75 mg/kg/dag. De totale dosis mag niet de maximale dosis voor volwassenen overschrijden.
Onderhoudsbehandeling: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 15-30 mg/kg/dag in verdeelde doses. De totale dosis mag niet de aanbevolen dosis voor volwassenen overschrijden.
In het algemeen wordt aanbevolen om de helft van de dosis voor volwassenen te geven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg en de normale dosis voor volwassenen aan kinderen met een lichaamsgewicht boven 40 kg.

Wijze van toediening

De inhoud van de sachets van Salofalk Granu-Stix mag niet worden gekauwd. De granules moeten op de tong worden geplaatst en zonder kauwen met veel vloeistof worden doorgeslikt.

Zowel bij de behandeling van acute ontstekingsverschijnselen als tijdens een langdurige behandeling dient Salofalk Granu-Stix regelmatig en consequent te worden gebruikt om het gewenste therapeutische effect te bereiken.

Doorgaans duurt de behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa 8 weken. De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts.

4.3 Contra-indicaties

Salofalk Granu-Stix is gecontra-indiceerd bij:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor salicylaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient een controle van het bloed (differentiële bloedtelling; leverfunctieparameters zoals ALT of AST; serumcreatinine) en de urinestatus (dipsticks) te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Als richtsnoer wordt een follow-uptest 14 dagen na het begin van de behandeling aanbevolen en daarna nog twee of drie testen met tussenpozen van 4 weken.

Wanneer de bevindingen normaal zijn, dient er om de 3 maanden een follow-uptest te worden verricht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dienen deze testen onmiddellijk plaats te vinden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Mesalazine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er moet rekening worden gehouden met door mesalazine geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling. Als dit het geval is, moet onmiddellijk worden gestopt met Salofalk Granu-Stix.

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

Mesalazine kan een roodbruine verkleuring van de urine veroorzaken na contact met natriumhypochloriet bevattend bleekmiddel (bijv. in toiletten die worden gereinigd met natriumhypochloriet in bepaalde bleekmiddelen).

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige bloeddyscrasieën gemeld met mesalazine. Hematologische onderzoeken moeten plaatsvinden als patiënten hemorragieën, blauwe plekken, purpura, anemie, koorts of laryngofaryngeale pijn hebben waarvan de oorzaak onbekend is. De behandeling met Salofalk granulaat moet worden stopgezet ingeval bloeddyscrasie wordt vermoed of bevestigd.

In zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties van het hart (myocarditis en pericarditis) als gevolg van mesalazine gemeld. De behandeling met Salofalk Granu-Stix moet dan onmiddellijk worden stopgezet.

Patiënten met een longaandoening, met name astma, dienen zeer zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens een behandelingskuur met mesalazine.

<u>Ernstige bijwerkingen van de huid</u>
Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met de behandeling met mesalazine. De behandeling met mesalazine moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

<u>Idiopathische intracraniële hypertensie</u>
Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten, dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met mesalazine. Indien Salofalk Granu-Stix acute intolerantiereacties veroorzaakt, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en huiduitslag, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Dit middel bevat 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartaam in elk sachet Salofalk 500 mg/1000 mg/1g/3 g Granu-Stix. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU).

Salofalk Granu-Stix bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Lactulose of vergelijkbare preparaten die de fecale pH verlagen: mogelijke vermindering van vrijgifte van mesalazine uit het granulaat door verlaagde pH veroorzaakt door bacterieel metabolisme van lactulose.

Bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine worden behandeld, dient rekening te worden gehouden met een mogelijke toename van de myelosuppressieve effecten van azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine.

Er zijn beperkte aanwijzingen dat mesalazine mogelijk het anticoagulerend effect van warfarine vermindert.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesalazine bij zwangere vrouwen. Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen duiden niet op een negatief effect van mesalazine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus of het kind. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.
In een enkel geval na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g, oraal) gedurende de zwangerschap is nierfalen bij de neonaat gemeld.

De resultaten van dieronderzoek met oraal mesalazine duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Salofalk Granu-Stix dient alleen te worden gebruikt tijdens zwangerschap als de voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding
N-acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden in de moedermelk. Momenteel is slechts beperkte ervaring gedurende de periode dat vrouwen borstvoeding geven beschikbaar. Overgevoeligheidsreacties, zoals diarree bij het kind, kunnen niet worden uitgesloten. Daarom dient Salofalk Granu-Stix alleen te worden gebruikt tijdens borstvoeding als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Als het kind diarree krijgt, dient borstvoeding te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mesalazine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie volgens de MedDRA-conventie				
	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid sreacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematodes syndroom, pancolitis	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofd-pijn		Duizelig-heid	Perifere neuropathie	Idiopathische intracraniële hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hart-aandoeningen			Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasme, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)	

Maagdarm stelsel-aandoeningen		Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, nausea, braken, acute pancreatitis			
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische hepatitis	Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag, pruritus		Fotosensitiviteit	Alopecia	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie	Myalgie	
Nier- en urineweg-aandoeningen				Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase *
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen				Oligospermie (reversibel)	
Algemene aandoeningen			Asthenie, vermoeidheid		
Onderzoeken		Afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminase			

		n en parameters van cholestasis), afwijkingen in pancreas enzymen (verhoogde concentratie lipase en amylase), toegenomen aantal eosinofielen			

* Zie rubriek 4.4. voor meer informatie

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld in verband met de behandeling met mesalazine, zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).

Fotosensitiviteit
Bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen, zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem, worden ernstigere reacties gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geringe gegevens beschikbaar betreffende overdosering (bijvoorbeeld poging tot zelfdoding met hoge orale doses van mesalazine) die niet duiden op nier- of levertoxiciteit. Er is geen specifiek antidotum en behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Intestinale anti-inflammatoire middelen; Aminosalicylzuur en vergelijkbare stoffen
ATC-code: A07EC02

Werkingsmechanisme
Het mechanisme van de anti-inflammatoire werking is onbekend. De resultaten van *in vitro*-onderzoek duiden erop dat remming van lipoxygenase een rol kan spelen.
Er zijn ook effecten op de prostaglandineconcentraties in het darmslijmvlies aangetoond. Mesalazine (5-aminosalicylzuur / 5-ASA) kan tevens als radicale binder van reactieve zuurstofverbindingen fungeren.

Farmacodynamische effecten
Bij orale toediening van mesalazine oefent het hoofdzakelijk een lokale werking uit op het darmslijmvlies en in het submukeuze weefsel aan de luminale zijde van het darmkanaal. Daarom is het van belang dat mesalazine beschikbaar is in de ontstekingsgebieden. De systemische biologische beschikbaarheid / plasmaconcentraties van mesalazine zijn dan ook niet relevant voor de therapeutische werkzaamheid, maar zijn eerder een veiligheidsfactor. Om dit te kunnen bewerkstelligen, is het granulaat van Salofalk Granu-Stix maagsapresistent en geeft het mesalazine af op een pH-afhankelijke wijze vanwege een Eudragit L-coating en verlengd is als gevolg van de matrixstructuur van het granulaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene overwegingen bij mesalazine

Absorptie
De absorptie van mesalazine is het hoogst in de proximale delen van de darm en het laagst in de distale delen van de darm.

Biotransformatie
Mesalazine wordt zowel presystemisch gemetaboliseerd door het darmslijmvlies als door de lever tot het farmacologisch onwerkzame N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA). De acetylering lijkt onafhankelijk te zijn van het acetylatorfenotype van de patiënt. Enige acetylering wordt ook veroorzaakt door de werking van bacteriën in het colon. De eiwitbinding van mesalazine en N-Ac-5-ASA bedraagt respectievelijk 43% en 78%.

Eliminatie
Mesalazine (5-aminosalicylzuur/ 5-ASA) en zijn metaboliet N-Ac-5-ASA worden uitgescheiden via de feces (grootste deel), de nieren (varieert tussen 20% en 50%, afhankelijk van respectievelijk de toedieningswijze, het farmaceutische preparaat en de wijze van afgifte van mesalazine) en de gal (kleinste deel). De renale uitscheiding vindt hoofdzakelijk plaats als N-Ac-5-ASA. Ongeveer 1% van de totale oraal toegediende dosis mesalazine wordt in de moedermelk uitgescheiden, hoofdzakelijk als N-Ac-5-ASA.

Specifiek voor Salofalk Granu-Stix

Distributie
Omdat het granulaat ongeveer 1 mm groot is, verloopt de passage vanuit de maag naar de dunne darm snel.

Uit een gecombineerd farmacoscintigrafisch/farmacokinetisch onderzoek blijkt dat de verbinding de ileocaecale streek in circa 3 uur bereikt en het colon ascendens in circa 4 uur. De totale passagetijd in het colon bedraagt circa 20 uur. Naar schatting is ongeveer 80% van een toegediende orale dosis mesalazine beschikbaar in het colon, het sigmoïd en het rectum.

Absorptie
De afgifte van mesalazine uit het granulaat van Salofalk Granu-Stix begint na een tijdsverloop van ongeveer 2-3 uur en bereikt na circa 4-5 uur een piekconcentratie in het plasma. De systemische biologische beschikbaarheid van mesalazine na orale toediening wordt geschat op ongeveer 15%-25%.

De inname van voedsel vertraagt de absorptie met 1 tot 2 uur, maar heeft geen invloed op de snelheid en de omvang van absorptie.

Eliminatie
Bij een dosis van 3 x 500 mg mesalazine per dag is een totale renale eliminatie van mesalazine en N-Ac-5-ASA bij *steady-state* berekend op ongeveer 25%. Het ongemetaboliseerd uitgescheiden mesalazinedeel was minder dan 1% van de orale dosis. De terminale eliminatiehalfwaardetijddie is waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis van 3 x 500 mg of 3 x 1.000 mg Salofalk granulaat bedroeg 10,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniciteit (rat) of reproductietoxiciteit.

Niertoxiciteit (renale papillaire necrose en beschadiging van het epitheel van het proximale convoluut van de tubulus of het hele nefron) is waargenomen in onderzoek op het gebied van herhaalde dosering met hoge orale doses mesalazine. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aspartaam (E 951)
Carmellosenatrium
Microkristallijne cellulose
Citroenzuur
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Methacrylzuur-methylmethacrylaat copolymeer (1:1) (Eudragit L 100)
Methylcellulose
Polyacrylaatdispersie 40% (Eudragit NE 40 D, bevat 2% Nonoxynol 100)
Povidon K 25
Watervrij colloïdaal silicium
Simeticon
Sorbinezuur
Talk
Tri-ethylcitraat
Vanillecustardsmaakstof (bevat sucrose)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van folie van polyester/aluminium/polyethyleen.

Elk sachet van Salofalk 500 mg Granu-Stix bevat 0,91 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix bevat 1,83 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 1,5 g Granu-Stix bevat 2,74 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix bevat 5,48 g granulaat.

Verpakkingsgrootten: 50 sachets, 100 sachets en 300 sachets Salofalk 500 mg Granu-Stix
Verpakkingsgrootten: 20 sachets, 50 sachets, 60 sachets, 100 sachets en 150 sachets Salofalk 1000 mg Granu-Stix
Verpakkingsgrootten: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 en 150 sachets Salofalk 1,5 g Granu-Stix
Verpakkingsgrootten: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 sachets Salofalk 3 g Granu-Stix

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Duitsland
E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Salofalk 500 mg Granu-Stix: RVG 28130
Salofalk 1000 mg Granu-Stix: RVG 28131
Salofalk 1,5 g Granu-Stix: RVG 100059
Salofalk 3 g Granu-Stix: RVG 107302

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning:
13 januari 2003 (Salofalk 500 mg Granu-Stix en Salofalk 1000 mg Granu-Stix)
24 juli 2008 (Salofalk 1,5 g Granu-Stix)
21 juni 2011 (Salofalk 3 g Granu-Stix)

Datum van laatste verlenging:
6 augustus 2017 (Salofalk 500 mg Granu-Stix en Salofalk 1000 mg Granu-Stix)
26 mei 2013 (Salofalk 1,5 g Granu-Stix en Salofalk 3 g Granu-Stix)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 19 november 2025.