

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk zetpil 250, zepillen 250 mg.

Salofalk zetpil 500, zepillen 500 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Salofalk zetpil 250: 250 mg mesalazine (5-aminosalicylzuur of 5-ASA) per zetpil. Salofalk zetpil 500: 500 mg mesalazine per zetpil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Salofalk zetpil 500 bevat 18 mg cetylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil.

Uiterlijk: witte tot crèmekleurige torpedovormige zetpil.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Proctitis ulcerosa.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Drie maal daags één zetpil met 500 mg mesalazine rectaal inbrengen. In de remissiefase kan, ter vermijding van een recidief, de dosis verlaagd worden tot drie maal daags één zetpil met 250 mg mesalazine.

Pediatrische patiënten

Er is weinig ervaring en slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts.

Wijze van toediening

De zetpil moet via de anus in de endeldarm worden ingebracht worden. Dit gaat het gemakkelijkst wanneer de patiënt ontspannen op de linkerzijde gaat liggen met licht opgetrokken knieën.

4.3 Contra-indicaties

Salofalk zepillen zijn gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, salicylaten of voor één 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 (differentiaal bloedtelling, leverfunctie parameters zoals ALT of AST, serum creatinine) en de urine (dip sticks) te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Als richtsnoer wordt een controle 14 dagen na het begin van de behandeling aanbevolen en daarna nog twee- of driemaal met tussenpozen van 4 weken.

Wanneer de bevindingen normaal zijn, dient er om de 3 maanden een controle te worden verricht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dient er onmiddellijk een controle 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 achteruit gaat tijdens de behandeling. Als dit het geval is, moet onmiddellijk worden gestopt met Salofalk zepillen.

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 zepillen 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 zepillen moet dan onmiddellijk worden stopgezet.

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

Ernstige bijwerkingen van de huid

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.

Idiopathische intracraniale hypertensie

Idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniale hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniale 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 zetpillen acute intolerantie reacties veroorzaakt, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en rash, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Salofalk zetpil 500 bevatten cetylalcohol. Cetylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine worden behandeld, dient rekening te worden gehouden met de mogelijk versterkende 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. Echter, gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen geven geen aanwijzingen tot negatief effect van mesalazine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus of het pasgeborene kind. Tot nu toe zijn er nog geen relevante epidemiologische data bekend. In één enkel geval na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2 - 4 g/dag oraal) gedurende de zwangerschap is nierinsufficiëntie bij de neonat gemeld.

Studies bij dieren met oraal mesalazine tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Salofalk zetpillen dienen alleen te worden gebruikt tijdens zwangerschap na een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen.

Borstvoeding

N-acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden met de moedermelk. De ervaring met dit middel tijdens de lactatieperiode is beperkt. Overgevoeligheidsreacties zoals diarree bij het kind kunnen niet worden uitgesloten. Daarom dienen Salofalk zetpillen alleen te worden gebruikt tijdens lactatie na een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen. Als het kind diarree krijgt, dient borstvoeding te worden onderbroken.

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 ($\geq 1/100$, < 1/10)	Zelden ($\geq 1/10.000$; < 1/1.000)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden)

				bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Perifere neuropathie	Idiopathische intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Allergische en fibrotische longreactie (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, long infiltratie, pneumonitis)	
Maagdarmstelselaandoeningen		buikpijn, diarree, flatulentie, nausea, braken	Acute pancreatitis	
Nier- en urinewegaandoeningen			Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Fotosensitiviteit	Alopecia	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en			Myalgie, artralgie	

bindweefsel-aandoeningen				
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligh eidsreacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematodes syndroom, pancolitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasis), hepatitis en cholestatische hepatitis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Oligospermie (reversibel)	

* 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

De weinige beschikbare gegevens betreffende overdosering (bv. zelfmoordpoging met grote doses mesalazine) tonen geen nier- of levertoxiciteit aan. Er is geen specifiek antidotum bekend en behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aminosalicylzuur en vergelijkbare middelen, mesalazine
ATC code: A07EC02

Werkingsmechanisme

Het anti-inflammatoire werkingsmechanisme is onbekend. De resultaten van *in vitro*-onderzoek geven aan dat remming van lipo-oxygenase 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

Mesalazine werkt voornamelijk lokaal op het darmslijmvlies en in het submucosale weefsel van de luminale kant van de darmen. Het is daarom belangrijk dat mesalazine beschikbaar is op de ontstekingsplaatsen. Systemische beschikbaarheid / plasma concentraties van mesalazine zijn daarom niet relevant voor therapeutische werkzaamheid, maar eerder als factor voor de veiligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene overwegingen bij mesalazine

Absorptie

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

Biotransformatie

Mesalazine wordt zowel pre-systemisch door het darmslijmvlies als door de lever gemetaboliseerd tot het farmacologisch onwerkzame N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA). De acetylering lijkt onafhankelijk te zijn van het acetylator fenotype van de patiënt. Een gedeelte van de acetylering vindt ook plaats onder invloed van darmbacteriën. 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 toedieningsvorm, het galenische preparaat en de wijze van afgifte van 5-ASA) 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 met de moedermelk uitgescheiden, hoofdzakelijk als N-Ac-5-ASA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data laten geen bijzondere gevaren voor mensen zien op basis van conventionele veiligheidsstudies wat betreft farmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniteit (rat) en toxiciteit voor reproductie.

Nierbeschadiging (renale papillaire necrose en beschadiging van het epitheel van de proximale tubulus of het hele nefron) is waargenomen in herhaalde dosis toxiciteitsstudies met hoge orale doses mesalazine. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Salofalk zetpil 250:

Adeps solidus (hard vet);

Salofalk zetpil 500:
Adeps solidus (hard vet)
Natriumdioctylsulfosuccinaat
Cetylalcohol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10, 30 en 120 zetpillen verpakt in stripverpakking (PVC/PE).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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 Benelux B.V.
Van Deventerlaan 31
3528 AG Utrecht

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Salofalk zetpil 250: RVG 10115.
Salofalk zetpil 500: RVG 11836.

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

RVG 10115:
Datum van eerste verlening: 13-09-84
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 13-09-2014

RVG 11836:
Datum van eerste verlening: 18-03-87
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 18-03-2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 januari 2025