

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk 1 g, zetpillen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 1 g mesalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpillen.

Uiterlijk: lichtbeigekleurige torpedovormige zetpil.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute milde tot matige ulceratieve colitis die beperkt is tot het rectum (proctitis ulcerosa).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

1 Salofalk 1 g zetpil 1 keer per dag (equivalent aan 1 g mesalazine per dag) ingebracht in het rectum.

Pediatische patiënten

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

Duur van de behandeling

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

Wijze van toediening

Uitsluitend voor rectale toediening.

Salofalk 1 g zetpillen moeten bij voorkeur voor het slapengaan ingebracht worden.

De behandeling met Salofalk 1 g zetpillen moet regelmatig en consistent uitgevoerd worden, omdat slechts dan genezing succesvol bereikt kan worden.

4.3 Contra-indicaties

Salofalk 1 g zetpillen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Bekende overgevoeligheid voor salicylaten of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- 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 follow-up test 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-up test te worden verricht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dienen deze testen onmiddellijk plaats te vinden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Mesalazine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er moet rekening worden gehouden met mesalazine-geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling. Als dit het geval is, moet onmiddellijk worden gestopt met Salofalk 1 g zetabletten.

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 1 g zetabletten moet worden stopgezet ingeval bloeddyscrasie wordt vermoed of bevestigd.

In zeldzame gevallen zijn overgevoelighedsreacties van het hart (myocarditis en pericarditis) als gevolg van mesalazine gemeld. De behandeling met Salofalk 1 g zetabletten 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met mesalazine. Bij het optreden van acute onverdraagzaamheidsreacties, zoals buikkrampen, buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en rash, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke interactiestudies zijn niet uitgevoerd.

Bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine worden behandeld, dient rekening te worden gehouden met een toename van 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 op de gezondheid van de foetus of het kind. Tot nu toe zijn er nog geen relevante epidemiologische data beschikbaar. In één enkel geval na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g 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 1 g 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 uitgesloten worden. Daarom dienen Salofalk 1 g 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

In klinische studies met 248 deelnemers, had bij benadering 3% van de deelnemers last van bijwerkingen terwijl ze Salofalk 1 g zetpillen gebruikten. De meest vaak gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn bij ca. 0,8% en gastrointestinale bijwerkingen (constipatie bij ca. 0,8%; misselijkheid, braken en buikpijn bij ca. 0,4% elk).

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van mesalazine:

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>frequentie volgens de MedDRA conventie</i>			
	<i>Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)</i>	<i>zelden ($\geq 1/10.000$; < 1/1.000)</i>	<i>zeer zelden ($< 1/10.000$)</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Perifere neuropathie	
Hartaandoeningen		Myocarditis, pericarditis		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Allergische en fibrotische longreactie (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, long infiltratie, pneumonitis)	
Maagdarmsstelselaandoeningen		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 bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, artralgie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties 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 cholestatistische 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 huidandoeningen 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 weinig 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

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.

Rectaal toegediend mesalazine werkt voornamelijk lokaal op het darmslijmvlies en in het submucosale weefsel van de lumenale kant van de darmen.

De klinische werkzaamheid en schadelijkheid van Salofalk 1 g zetabletten werden geëvalueerd in een multicenter fase III studie, waarin 403 patiënten met endoscopisch en histologisch bevestigde milde tot matige actieve ulceratieve colitis waren geïncludeerd. De gemiddelde ziekte activiteit index (ZAI) op de uitgangswaarde was $6,2 \pm 1,5$ (van 3-10). Patiënten waren gerandomiseerd voor behandeling met 1 Salofalk 1 g zetablet (1 g OD groep) of 3 zetabletten met 0,5 g mesalazine (0,5 g TID groep) per dag gedurende 6 weken. Klinische remissie, gedefinieerd als $ZAI < 4$ bij het laatste bezoek of bij het stoppen, was de primaire werkzaamheidsvariabele. Bij de uiteindelijke per protocol analyse was 87,9% van de patiënten in de 1 g OD groep en 90,7% van de 0,5 g TID groep in klinische remissie (Intention-to-treat analyse: 1 g OD groep: 84,0%; 0,5 TID groep: 84,7%). De gemiddelde verandering in ZAI vanaf de uitgangswaarde was -4,7 in beide behandelgroepen. Er traden geen geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerkingen op.

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 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 farmaceutische 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.

Specifiek voor Salofalk 1 g zetabletten:

Distributie:

Scintigrafische studies met een vergelijkbaar geneesmiddel, technetium-gelabeld mesalazine 500 mg zetabletten, toonde piek-spreiding van de zetablet gesmolten ten gevolge van de lichaamstemperatuur na 2-3 uur. De spreiding was primair beperkt tot het rectum en de recto-sigmoïde verbinding. Er wordt aangenomen dat Salofalk 1g zetabletten zich zeer vergelijkbaar gedragen en zodoende met name geschikt zijn om proctitis te behandelen (ulceratieve colitis van het rectum).

Absorptie:

Bij gezonde vrijwilligers waren de gemiddelde piek-plasma concentraties van 5-ASA na een enkelvoudige rectale doses van 1 g mesalazine (Salofalk 1 g zetabletten) 192 ± 125 ng/ml (van 19 – 557 ng/ml), die van de hoofdm metaboliet N-Ac-5-ASA 402 ± 211 ng/ml (van 57 – 1070 ng/ml). De tijd om de piek-plasma concentratie van 5-ASA te bereiken was 7.1 ± 4.9 uur (van 0.3 – 24 uur).

Eliminatie:

Bij gezonde vrijwilligers werd na een enkelvoudige rectale dosering van 1g mesalazine (Salofalk 1g zetabletten) ca. 14% van de toegediende 5-ASA dosering teruggevonden in de urine gedurende 48 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Behalve een lokale tolerantie studie bij honden, waaruit een goede rectale tolerantie bleek, zijn er geen preklinische studies uitgevoerd met Salofalk 1g zetabletten.

Preklinische data met mesalazine laten geen bijzondere gevaren voor de mens 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

Hard vet (adeps solidus).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking (strip): PVC/polyethyleen film

Verpakkingsgrootten: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany
Tel: +49 (0)761 1514-0

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

Salofalk 1 g, zetpillen RVG 102870

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2010

Datum van de laatste verlenging: 27 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, en 4.8: 9 augustus 2023