

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk 250, maagsapresistente tabletten 250 mg

Salofalk 500, maagsapresistente tabletten 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Salofalk 500: 500 mg mesalazine per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet (maagsapersistent).

Salofalk 250: ronde, lichtgele tot okerkleurige tabletten; mat tot glad oppervlak; geen breukstreep.

Salofalk 500: caramelleurige, gladde tabletten; geen breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan.
- Behandeling van de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan, voor zover de ziekte zich beperkt tot het colon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient aangepast te worden aan de ernst van de ziekte.

Volwassenen

Colitis ulcerosa

Bij acute verschijnselen 2 - 4,5 gram per dag in 3 tot 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven kan de dosering worden verminderd tot maximaal 1,5 gram: te verdelen over 3 doses per dag.

Ziekte van Crohn

Bij acute verschijnselen maximaal 4,5 gram per dag in 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven kan de dosering worden verminderd tot maximaal 2 gram: te verdelen over 3 doses per dag.

Pediatrische patiënten

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

Kinderen vanaf 6 jaar

Bij acute verschijnselen

De dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 30-50 mg/kg/dag in verdeelde doses. Maximale dosering: 75 mg/kg/dag. De totale dosering dient niet de aanbevolen dosering voor volwassenen te overschrijden (4 g/dag).

Onderhoudsbehandeling

De dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 15-30 mg/kg/dag in verdeelde doses. De totale dosering dient niet de aanbevolen dosering voor volwassenen te overschrijden (2 g/dag).

In het algemeen wordt aanbevolen om de helft van een dosering voor volwassenen te geven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg; boven 40 kg kan de normale dosering voor volwassenen gegeven worden.

De behandeling met Salofalk tabletten dient steeds nauwgezet en consequent te worden volgehouden omdat alleen daarmee het gewenste therapeutische effect bereikt kan worden.

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:

De tabletten dienen in hun geheel na de maaltijd met vloeistof te worden ingenomen.

Salofalk tabletten kunnen gebruikt worden door kinderen vanaf 6 jaar. De tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Salofalk tabletten zijn 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 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 achteruitgaat tijdens de behandeling. Als dit het geval is, moet onmiddellijk worden gestopt met Salofalk tabletten.

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 tabletten 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 tabletten moet dan onmiddellijk worden stopgezet.

Patiënten met een longaandoening, 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. Indien Salofalk tabletten acute intolerantiereacties veroorzaken, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en huiduitslag, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Natriumgehalte in Salofalk 250 mg tabletten

Dit geneesmiddel bevat 48 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 43% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium. Salofalk 250 mg tabletten worden beschouwd als tabletten met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet met name rekening worden gehouden voor patiënten op een zoutarm dieet.

Natriumgehalte in Salofalk 500 mg tabletten

Dit geneesmiddel bevat 96 mg natrium per tablet, overeenkomend met 4,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 43% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium. Salofalk 500 mg tabletten worden beschouwd als tabletten met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet met name rekening worden gehouden voor patiënten op een zoutarm dieet.

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. 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 neonat 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 tabletten dienen 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 er slechts beperkte ervaring met dit middel gedurende de periode dat vrouwen borstvoeding geven. Overgevoelighedsreacties zoals diarree bij het kind kunnen niet worden uitgesloten. Daarom dienen Salofalk tabletten 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 ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	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 lymfestelsel aandoening en				Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytos e, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytop enie)	
Immuunsyst eem- aandoening				Overgevoelig heidsreacties zoals	

en				allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematodes syndroom, pancolitis	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid	Perifere neuropathie	
Hartaandoeningen			Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingssysteem-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasme, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)	
Maagdarmsstelsel-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-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel			Artralgie	Myalgie	

aandoening en					
Nier- en urineweg-aandoening en				Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase *
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoening en				Oligospermie (reversibel)	
Algemene aandoening en			Asthenie, vermoeidheid		
Onderzoek en		Afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen 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) en deze duiden niet op nier- of levertoxiciteit. Er is geen specifiek antidotum 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 duiden erop dat remming van lipooxygenase 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 lumenale 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.

Mesalazine (uit de maagsapresistente tablet) komt vrij in het laatste gedeelte van de dunne darm en het opstijgende gedeelte van de dikke darm.

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 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 toedieningswijze, 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 in de moedermelk uitgescheiden, hoofdzakelijk als N-Ac-5-ASA.

Lokaal werkzame mesalazine preparaten zijn niet onderling uitwisselbaar.

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

Calciumstearaat (E470a)

Hydroxymethylpropylcellulose (E464)

Microkristallijne cellulose (E460)

Polyacrylaathars

Glycine (E640)

Natriumcarbonaat (E500)

Macrogol 6000

Polyvidon

Siliciumdioxide (E551)

Talk (E553b).

Als kleurstoffen zijn toegevoegd: titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

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

Salofalk 250: Doos met 100 maagsapresistente tabletten, verpakt in doordrukverpakking (PVC/PE/PVDC/aluminium).

Salofalk 500: Doos met 100 maagsapresistente tabletten, verpakt in doordrukverpakking (PVC/PVDC/aluminium).

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 250: RVG 11086.
Salofalk 500: RVG 12144.

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

Salofalk 250:
Datum van eerste verlening: 13-11-87
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 13-11-2012
Salofalk 500:
Datum van eerste verlening: 12-01-88
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 12-01-2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, en 4.8: 21 december 2023