

## **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.

### 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.

Salofalk tabletten mogen 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.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met Salofalk tabletten. 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 Salofalk tabletten 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. Overgevoeligheidsreacties 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**

Er is geen beïnvloeding waargenomen van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie volgens de MedDRA conventie</i>			
	<i>Vaak</i> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<i>Soms</i> ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100)	<i>Zelden</i> ( $\geq 1/10.000$ ; < 1/1.000)	<i>Zeer zelden</i> ( $< 1/10.000$ )
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematoses syndroom, pancolitis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid	Perifere neuropathie
Hartaandoeningen			Myocarditis, pericarditis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Allergische en fibrotische longreactie (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, nausea, braken, acute pancreatitis		
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische hepatitis	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Fotosensitiviteit	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie	Myalgie

Nier- en urineweg-aandoeningen				Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Oligospermie (reversibel)
Algemene aandoeningen			Asthenie, vermoeidheid	
Onderzoeken		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		

#### 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](http://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

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. 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**

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

## **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 BV

Claudius Prinsenlaan 136A

4818 CP Breda

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

Salofalk 250: ingeschreven in het register onder RVG 11086.

Salofalk 500: ingeschreven in het register onder RVG 12144.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Salofalk 250: 13-11-87

Salofalk 500: 12-01-88

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 11 juni 2019

spcnl-sat250500-nl-aug19-FINAL