

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk 500 mg Granu-Stix, maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 1000 mg Granu-Stix, maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 1,5 g Granu-Stix, maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte
Salofalk 3 g Granu-Stix, maagsapresistent 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 0,02 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix bevat 2,0 mg aspartaam en 0,04 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 1,5 g Granu-Stix bevat 3,0 mg aspartaam en 0,06 mg sucrose.
Elk sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix bevat 6,0 mg aspartaam en 0,12 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte
Beschrijving: staafvormig of rond, grijswit granulaat

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van 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.

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-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.

Salofalk Granu-Stix 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.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten, dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met Salofalk Granu-Stix. 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 fenyketonurie (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 Salofalk Granu-Stix 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 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. Overgevoelighedsreacties, 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

Salofalk Granu-Stix 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 ($< 1/10.000$)
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	Hoofdpijn		Duizeligheid	Perifere neuropathie
Hart- aandoeningen			Myocarditis, pericarditis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				Allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasme, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)
Maagdarmstelsel aandoeningen		Buikpijn, diarree,		

		dyspepsie, flatulentie, nausea, braken, acute pancreatitis		
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische hepatitis	Hepatitis
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Fotosensitivite it	Alopecia
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artralgie	Myalgie
Nier- en urine- aandoeningen				Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen				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

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 lipoxigenase 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 submucosale weefsel aan de lumenale 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 eliminatiehalfwaardetijd in dit onderzoek bedroeg 4,4 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)
Carmellose-natrium
Microkristallijne cellulose
Watervrij 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
Titaandioxide (E 171)
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 0,93 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 1000 mg Granu-Stix bevat 1,86 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 1,5 g Granu-Stix bevat 2,79 g granulaat.
Elk sachet van Salofalk 3 g Granu-Stix bevat 5,58 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 de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 april 2019