

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salofalk zetpil 250, zetpillen 250 mg.

Salofalk zetpil 500, zetpillen 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.

Voor een 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

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

Kinderen

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

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

- Ernstige lever- en nierfunctiestoornis.
- Bestaande zweren van maag en twaalfvingerige darm.
- Hemorragische diathese.
- Overgevoeligheid voor salicylaten of voor één van de hulpstoffen van de zetpil.

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.

Gebruik van Salofalk wordt afgeraden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er moet rekening worden gehouden met mesalazine-geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling.

Patiënten met een longziekte, 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 zetpillen. Bij het optreden van acute onverdraagzaamheidsreacties, zoals krampen, acute 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.

Tijdens de behandeling met Salofalk zetpillen en gelijktijdige toediening van de hieronder vermelde geneesmiddelen kunnen er interacties optreden. De meeste van deze mogelijke interacties zijn op theoretische gronden gebaseerd:

- | | |
|---|---|
| - Anticoagulantia van het coumarine type: | mogelijke potentiëring van de antistollingseffecten (verhoging van het risico op gastro-intestinale bloedingen) |
| - Glucocorticosteroiden: | mogelijke toename van ongewenste |

- | | |
|-----------------------------|--|
| - Sulfonylureumderivaten: | effecten op de maag
mogelijke toename van de
bloedsuikerspiegelverlagende effecten |
| - Methotrexaat: | mogelijke toename van de toxiciteit
van methotrexaat |
| - Probenecid/sulfinpyrazon: | mogelijke vermindering van de
uricosurische effecten |
| - Spironolacton/furosemide: | mogelijke vermindering van de
diuretische effecten |
| - Rifampicine: | mogelijke vermindering van de
tuberculostatistische effecten |

Bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine of 6-mercaptopurine worden behandeld, dient rekening te worden gehouden met de mogelijk versterkende myelosuppressieve effecten van azathioprine of 6-mercaptopurine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Salofalk zetpillen bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen reproductie studies bij dieren met Salofalk zetpillen uitgevoerd. 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 niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij het mogelijk effect opweegt tegen het risico.

Borstvoeding

N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA) en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden met de moedermelk. Salofalk zetpillen dienen niet te worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven. Indien behandeling noodzakelijk is dient de 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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zeer zelden (< 0,01 %): afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie).

Zenuwstelselaandoeningen

*zelden ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): hoofdpijn, duizeligheid.
zeer zelden ($< 0,01\%$): perifere neuropathie.*

Maagdarmstelselaandoeningen

zelden ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken.

Nier- en urinewegaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie.

Immuunsysteemaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): allergisch exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses syndroom, pancolitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): myalgie, artralgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

vaak ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): abdominale distensie.

soms ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$): anaal ongemak, locale irritatie, rectale tenesmus.

Lever- en galaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasen), hepatitis, cholestatische hepatitis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

zeer zelden ($< 0,01\%$): oligospermie (reversibel).

4.9 Overdosering

Gezien de farmacokinetische eigenschappen van Salofalk zetpillen zijn zelfs na toediening van zeer grote hoeveelheden niet direct vergiftigingsverschijnselen te verwachten. Klinische gegevens echter ontbreken.

Voorzichtigheid is derhalve geboden, ook ten aanzien van eventuele gastro-intestinale effecten. In principe kan men ervan uitgaan, dat dezelfde symptomen kunnen optreden, die van een salicylaatvergiftiging bekend zijn (de behandeling ervan staat tussen haakjes) zoals:

- mengvorm van acidose-alkalose (herstel van het zuur-base evenwicht om de toestand onder controle te krijgen en elektrolytsubstitutie);

- hyperventilatie;
- longoedeem;
- dehydratie door hevig transpireren en braken (vloeistof toedienen);
- hypoglycaemie (glucose toedienen);
- CZS stoornissen en hypothermie.

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.

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* en *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 originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Salofalk zetpil 250: ingeschreven in het register onder RVG 10115.
Salofalk zetpil 500: ingeschreven in het register onder RVG 11836.

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

RVG 10115: 13-09-84
RVG 11836: 18-03-87

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.2; 15 juni 2010.