

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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet (maagsapresistent).

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

Salofalk 500: caramellekeurige, 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*

Wijze van toediening: oraal.

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

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

Dosering

De dosering dient aangepast te worden aan de ernst van de ziekte. In het algemeen wordt voor volwassenen de volgende dosering aanbevolen:

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.

Kinderen

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen (leeftijd 6-18 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.

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 tablet.

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 tabletten. 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 tabletten 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 effecten op de maag
- Sulfonylureumderivaten: 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 tuberculostatische 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 tabletten bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen reproductie studies bij dieren met Salofalk tabletten 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 tabletten 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 tabletten 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 erythematodes syndroom, pancolitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

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 tabletten 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 elektrolyt substitutie);
- 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.

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 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.

Lokaal werkzame mesalazine preparaten zijn niet onderling uitwisselbaar.

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

Calciumstearaat (E470a), hydroxymethylpropylcellulose (E464), microkristallijne cellulose (E460), polyacrylaathars, glycine (E640), natriumcarbonaat (E500), macrogol 6000, polyvidon, siliciumdioxide (E551) en 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 originele 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 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 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 gedeeltelijke herziening van de tekst: 22 februari 2011 betreft rubriek 5.2