1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colitofalk 1 g zetpillen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 1 g mesalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpillen

Uiterlijk: lichtbeige, torpedovormige zetpillen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute lichte tot matige colitis ulcerosa die beperkt is tot het rectum (proctitis ulcerosa).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen:
Eén zetpil van Colitofalk 1 g zetpillen eenmaal daags (equivalent aan 1 g mesalazine per dag) in het rectum.

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

Duur van de behandeling
Doorgaans duurt de behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa 8 weken. De duur van het gebruik wordt bepaald door de arts.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor rectaal gebruik.

Colitofalk 1 g zetpillen moeten liefst voor het slapengaan toegediend worden.

De behandeling met Colitofalk 1 g zetpillen moeten regelmatig en consequent worden toegediend, omdat alleen op deze manier een genezing verkregen kan worden.

4.3 Contra-indicaties

Colitofalk 1 g zetpillen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor salicylaten of voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstig verstoorde lever- of nierfunctie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient een controle van het bloed (differentiaal bloedtelling; leverfunctieparameters zoals ALAT of ASAT; serumcreatinine) en de urine (dip sticks) te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Als richtsnoer worden follow-uptests 14 dagen na het begin van de behandeling aanbevolen en daarna nog twee of drie tests met tussenpozen van 4 weken.

Wanneer de bevindingen normaal zijn, dienen er om de 3 maanden follow-uptests te worden verricht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dienen deze tests onmiddellijk 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 mesalazine-geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling. Als dit het geval is, moet onmiddellijk worden gestopt met Colitofalk 1 g zetpillen.

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 Colitofalk 1 g zetpillen 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 Colitofalk 1 g zetpillen moet dan onmiddellijk worden stopgezet.

Patiënten met een longziekte, voornamelijk met 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.

Idiopathische intracraniële hypertensie
Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten, dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met mesalazine. Bij het optreden van acute reacties van intolerantie, zoals buikkrampen, 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.

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 zwakke bewijzen dat mesalazine de anticoagulerende werking van warfarine kan verzwakken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesalazine bij zwangere vrouwen. Echter, gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen geven geen aanwijzingen tot negatief effect van mesalazine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Tot nu toe zijn er nog geen andere relevante epidemiologische data bekend. In één enkel geval na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g oraal) gedurende de zwangerschap is nierinsufficiëntie bij de neonaat gemeld.

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.

Colitofalk 1 g zetpillen dient alleen te worden gebruikt tijdens zwangerschap als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding
N-acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden met de moedermelk. De ervaring met dit middel tijdens de lactatieperiode is beperkt. Overgevoeligheidsreacties zoals diarree bij de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Daarom dient Colitofalk 1 g zetpillen alleen te worden gebruikt tijdens lactatie na een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen. Als de zuigeling diarree krijgt, dient borstvoeding te worden onderbroken.

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

In klinisch onderzoek met 248 deelnemers ondervond ongeveer 3% bijwerkingen tijdens het gebruik van Colitofalk 1 g zetpillen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, bij ongeveer 0,8%, en gastro-intestinale bijwerkingen (constipatie bij ongeveer 0,8%; misselijkheid, braken en buikpijn elk bij 0,4%).

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij het gebruik van mesalazine:

Systeem/orgaanklasse	*Frequentie overeenkomstig de MedDRA-conventie*			
	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	*zelden (≥ 1/10000, < 1/1000)*	*zeer zelden (< 1/10000)*	*niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Perifere neuropathie	Idiopathische intracraniële hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Allergische en fibrotische reacties in de longen (waaronder dyspneu, hoesten, bronchospasme, alveolitis, pulmonale eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken, constipatie	Acute pancreatitis	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase*
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Fotosensitiviteit	Alopecia	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Myalgie, artralgie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematodes, pancolitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasis), hepatitis, cholestatische hepatitis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Oligospermie (reversibel)	

* 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 he geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn zeer weinig gegevens over overdosering (d.w.z. opzettelijke suïcide met hoge orale doses mesalazine), die niet wijzen op toxiciteit in de nieren of lever. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminosalicylzuur en vergelijkbare middelen
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.
Als rectaal toegediend mesalazine het darmlumen bereikt, heeft het voornamelijk lokale effecten op de darmmucosa en het submucosale weefsel.

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Colitofalk 1 g zetpillen werd geëvalueerd in een multicentrisch onderzoek in fase III, dat 403 patiënten omvatte met endoscopisch en histologisch bevestigde licht tot matig actieve ulceratieve proctitis. De gemiddelde index voor activiteit van de aandoening (DAI) was in het begin 6,2 ± 1,5 (spreiding: 3 – 10). De patiënten werden gerandomiseerd op behandeling met één zetpil van Colitofalk 1 g (1 g sid groep) of 3 zetpillen met 0,5 g mesalazine (0,5 g tid groep) per dag gedurende 6 weken. De primaire werkzaamheidsvariabele was klinische remissie gedefinieerd als een DAI < 4 bij het eindbezoek of bij de beëindiging van de deelname. Bij de laatste per protocolanalyse was 87,9% van de patiënten in de 1 g sid groep en 90,7% van de 0,5 g tid groep in klinische remissie (intention-to-treat analyse 1 g sid groep: 84,0%; 0,5 g tid groep: 84,7%). De gemiddelde verandering in DAI vanaf het begin was -4,7 in beide behandelingsgroepen. Er waren geen geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerkingen.

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 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 acetylator fenotype van de patiënt. Enige acetylering wordt ook veroorzaakt door bacteriën in het colon. De eiwitbinding van mesalazine en N-Ac-5-ASA bedraagt respectievelijk 43 % en 78 %.

Eliminatie
Mesalazine 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 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 met de moedermelk uitgescheiden, hoofdzakelijk als N-Ac-5-ASA.

Colitofalk 1 g zetpillen specifiek:

Distributie
Scintigrafisch onderzoek met behulp van met technetium gemerkt mesalazine 500 mg zetpillen, een vergelijkbaar geneesmiddel, vertoonde een piekspreiding van de zetpil die gesmolten was door de lichaamstemperatuur na 2–3 uur. De spreiding werd primair beperkt tot het rectum en de rectosigmoidale overgang. Verondersteld wordt dat Colitofalk 1 g zetpillen op een zeer vergelijkbare manier werken en dus vooral geschikt zijn voor de behandeling van proctitis (colitis ulcerosa van het rectum).

Absorptie
Bij gezonde proefpersonen: de gemiddelde piekplasmaconcentraties van 5-ASA na een eenmalige rectale dosis van 1 g mesalazine (Colitofalk 1 g zetpil) waren 192 ± 125 ng/ml (spreiding 19–557 ng/ml), die van de voornaamste metaboliet N-Ac-5-ASA waren 402 ± 211 ng/ml (spreiding 57–1070 ng/ml). De tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie van 5-ASA bedroeg 7,1 ± 4,9 u (spreiding 0,3 – 24 u).

Eliminatie
Bij gezonde proefpersonen: na een eenmalige rectale dosis van 1 g mesalazine (Colitofalk 1 g zetpillen) werd ongeveer 14 % van de toegediende dosis 5-ASA dosis over 48 uur teruggevonden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Behalve het lokale tolerantie-onderzoek bij honden, die een goede rectale tolerantie vertoonden, werd er geen preklinisch onderzoek uitgevoerd met Colitofalk 1 g zetpillen.

Preklinische data laten geen bijzondere gevaren voor mensen zien op basis van conventionele veiligheidsstudies wat betreft farmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniteit (rat) of 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

Hard vet

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Container (strip): PVC/polyethyleen film

Verpakkinggroottes: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Duitsland
Tel.: +49 (0)761 1514-0

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE371612

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 Juni 2010
Datum van laatste hernieuwing: 05/04/2018.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2025