

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Salofalk 500 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 želučanootporna tableta sadrži 500 mg mesalazina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta
Duguljasta želučanootporna tableta dimenzija oko 32 mm x 9 mm, svijetlo žute do oker boje, mat, s glatkom površinom, bez ureza za lomljenje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis: za liječenje akutnih epizoda, kao i za prevenciju recidiva.
Crohnova bolesti: za liječenje akutnih epizoda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Prema kliničkim potrebama u svakom pojedinom slučaju, preporučuju se sljedeće dnevne doze

	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
	Akutne epizode	Akutne epizode	Prevencija recidiva / Dugotrajno liječenje
Mesalazin (djelatna tvar)	1,5 g – 4,5 g	1,5 g – 3,0 g	1,5 g
Salofalk 500 mg tablete	3 x 1 do 3 x 3	3 x 1 do 3 x 2	3 x 1

Pedijatrijska populacija

Djeca ispod 6 godina:

Salofalk 500 mg tablete se ne preporučuju za primjenu u djece ispod 6 godina s obzirom na vrlo malo iskustva o primjeni u ovoj dobnoj skupini.

Djeca iznad 6 godina i adolescenti:

Podaci o učinkovitosti i iskustva o primjeni u djece (od 6 do 18 godina) su ograničeni.

Akutne epizode: nakon početne doze od 30 – 50 mg mesalazina po kg tjelesne težine na dan (primijenjeno u podijeljenim dozama), dozu treba pojedinačno prilagoditi. Maksimalna doza je 75 mg mesalazina po kg tjelesne težine na dan, u podijeljenim dozama. Ukupna doza ne smije premašiti maksimalnu dozu za odrasle.

Profilaksa recidiva kod ulceroznog kolitisa: nakon početne doze od 15 – 30 mg mesalazina po kg tjelesne težine na dan (u podijeljenim dozama), dozu treba pojedinačno prilagoditi. Ukupna doza ne smije premašiti preporučenu dozu za odrasle.

Općenito se kod djece do 40 kg tjelesne težine preporuča primjena pola dnevne doze za odrasle, a kod djece iznad 40 kg tjelesne težine primjena normalne dnevne doze za odrasle.

Prema kliničkim potrebama i težini djece (do 40 kg) i adolescenata, potrebno je primijeniti slijedeće dnevne doze mesalazina:

	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
	Akutne epizode	Akutne epizode	Prevenција recidiva / Dugotrajno liječenje
Mesalazin (djelatna tvar)	0,75 g – 2,25 g	0,75 g – 1,5 g	0,75 g

Trajanje primjene

Liječenje akutnih epizoda ulceroznog kolitisa obično traje 8 tjedana. Trajanje primjene određuje liječnik.

Za prevenciju recidiva kod ulceroznog kolitisa doza se može smanjiti na 1,5 g mesalazina na dan (odrasli i adolescenti s tjelesnom težinom iznad 40 kg), odnosno 0,75 g mesalazina na dan (djeca/adolescenti).

Način primjene

Svi bolesnici:

Salofalk 500 mg tablete uzimati cijele, bez žvakanja i s mnogo tekućine 1 sat prije obroka ujutro, u podne i navečer.

Primjenu Salofalk 500 mg tableta za vrijeme akutne upalne faze, kao i kod dugotrajnog liječenja treba provoditi redovito i dosljedno, jer se samo na taj način postiže željeni terapijski učinak.

4.3. Kontraindikacije

Salofalk 500 mg tablete su kontraindicirane kod

- preosjetljivosti na salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teškog oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prema procjeni nadležnog liječnika, potrebno je prije i za vrijeme liječenja provoditi pretrage krvi (diferencijalna krvna slika; parametri funkcije jetre, kao što su ALT ili AST; kreatinin u serumu) i

urina (test-trake/sediment). Kao smjernica preporučuju se kontrole 14 dana nakon početka liječenja, te 2 do 3 puta nakon toga svaka 4 tjedna.

Kod normalnog nalaza potrebni su kontrolni pregledi svaka 3 mjeseca. Ako se pojave dodatni simptomi, ove pretrage se moraju odmah učiniti.

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Mesalazin se ne smije koristiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vrijeme liječenja, potrebno je uzeti u obzir nefrotoksičnost izazvanu mesalazinom. U tom slučaju primjenu Salofalk 500 mg tableta treba odmah prekinuti.

Slučajevi nefrolitijaze prijavljeni su prilikom primjene mesalazina, uključujući kamence sa 100 %-tnim udjelom mesalazina. Preporučuje se osigurati odgovarajući unos tekućine prilikom liječenja.

Mesalazin može prouzročiti promjenu boje urina u crvenosmeđu nakon kontakta s bjelilom natrijevim hipokloritom (npr. u toaletu koji je očišćen natrijevim hipokloritom koji je sastojak određenih bjelila).

Ozbiljne krvne diskrazije vrlo su rijetko prijavljene uz primjenu mesalazina. Ako se u bolesnika pojavi neobjašnjeno krvarenje, modrice, purpura, anemija, vrućica ili faringolaringealna bol, potrebno je provesti hematološke pretrage. Primjenu Salofalk 500 mg tableta treba prekinuti u slučaju suspektne ili potvrđene krvne diskrazije.

Rijetko su prijavljene reakcije preosjetljivosti izazvane mesalazinom koje zahvaćaju srce (miokarditis i perikarditis). Primjenu Salofalk 500 mg tableta tada treba odmah prekinuti.

Teške kožne nuspojave

Zabilježene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem mesalazinom.

Liječenje mesalazinom treba prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, kao što je osip na koži, mukozne lezije ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

Bolesnike s poremećajima pulmonalne funkcije, osobito astmom, za vrijeme liječenja mesalazinom mora se posebno pažljivo nadzirati.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

U bolesnika koji su primali mesalazin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (*pseudotumor cerebri*). Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući jaku ili ponavljajuću glavobolju, smetnje vida ili tinitus. Ako se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija potrebno je razmotriti prekid liječenja mesalazinom.

U bolesnika s nuspojavama na preparate koji sadrže sulfasalazin u anamnezi, liječenje mesalazinom smije se započeti samo pod strogim liječničkim nadzorom. Ako se pojave akutne reakcije

nepodnošenja, kao što su npr. grčevi u abdomenu, akutna abdominalna bol, vrućica, jaka glavobolja ili kožni osip, liječenje se mora odmah prekinuti.

Napomena:

U rijetkim slučajevima je u bolesnika s resekcijom crijeva/operacijom crijeva ileocekalnog područja s odstranjenjem ileocekalne valvule primijećeno da se Salofalk 500 mg tablete neotopljene izlučuju stolicom, što je povezano s brzim prolazom crijevima.

Ovaj lijek sadrži 49 mg natrija po tableti, što odgovara 2,5 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO. Maksimalna dnevna doza ovog lijeka odgovara 22 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO. Smatra se da Salofalk 500 mg tablete imaju visok sadržaj natrija. To osobito treba uzeti u obzir u osoba na prehrani s niskim udjelom soli.

Salofalk 500 mg tablete ne preporučuju se za primjenu u djece ispod 6 godina.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ako se bolesnici istodobno liječe azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom, mora se uzeti u obzir moguće pojačanje mijelosupresivnih učinaka azatioprina, 6-merkaptopurina ili tiogvanina. Postoje slabi dokazi da mesalazin može smanjiti antikoagulantni učinak varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni mesalazina u trudnica. Međutim, podaci o ograničenom broju trudnica liječenih mesalazinom ne ukazuju na štetne učinke za trudnoću ili zdravstveno stanje fetusa, odnosno novorođenčeta. Za sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. U jednom slučaju je za vrijeme dugotrajnog liječenja visokim dozama mesalazina (2 – 4 g na dan, oralno) u trudnoći prijavljeno zatajenje bubrega novorođenčeta.

Ispitivanja oralne primjene mesalazina u životinja ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na gestaciju, embrio-fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Salofalk 500 mg tablete se stoga za vrijeme trudnoće smiju koristiti samo ako potencijalna korist premašuje moguće rizike.

Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilatna kiselina i male količine mesalazina se izlučuju u majčino mlijeko. Do danas je dostupno samo ograničeno iskustvo o primjeni mesalazina za vrijeme dojenja u žena. Reakcije preosjetljivosti u novorođenčadi, kao što je proljev, ne mogu se isključiti. Salofalk 500 mg tablete se stoga smiju koristiti za vrijeme dojenja samo ako potencijalna korist premašuje moguće rizike. U slučaju proljeva kod novorođenčeta, dojenje se mora odmah prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mesalazin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Slijedeće nuspojave primijećene su nakon primjene mesalazina

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost prema konvenciji MedDRA-e				
	Često ($\geq 1/100$ i < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1 000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Promjene broja krvnih stanica (aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija, leukopenija i trombocitopenija)	
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcije preosjetljivosti kao što je alergijski egzantem, vrućica izazvana lijekom, sindrom lupusa eritematozusa, pankolitis	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		Omaglica	Periferna neuropatija	Idiopatska intrakranijalna hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji			Miokarditis, perikarditis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				Alergijske i fibrozne plućne reakcije (uključujući dispneju, kašalj, bronhospazam, alveolitis, plućnu eozinofiliju,	

				plućnu infiltraciju, pneumonitis)	
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, flatulencija, mučnina, povraćanje, akutni pankreatitis			
Poremećaji jetre i žuči			Kolestatski hepatitis	Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus		Fotoosjetljivost*	Alopecija	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), Toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Artralgija	Mialgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Oštećenje funkcije bubrega, uključujući akutni i kronični intersticijski nefritis i insuficijenciju bubrega	Nefrolitijaza**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Oligospermija (reverzibilna)	
Opći poremećaji			Astenija, umor		
Pretrage		Promjene			

		parametara funkcije jetre (povišena razina transaminaza i parametara kolestaze), promjene enzima gušterače (povišene razine lipaze i amilaze), povećan broj eozinofila			
--	--	--	--	--	--

*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

**dodatne informacije potražite u dijelu 4.4

Zabilježene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem mesalazinom (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Fotoosjetljivost

Teže reakcije zabilježene su u bolesnika s postojećim kožnim bolestima kao što su atopijski dermatitis i atopijski ekcem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Postoje rijetki podaci o predoziranju (npr. pokušaji suicida s visokim oralnim dozama mesalazina), koji ne ukazuju na renalnu ili hepatičku toksičnost. Specifični antidot nije poznat, a liječenje kod predoziranja je simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Aminosalicilatna kiselina i derivati
ATK oznaka: A07EC02

Mehanizam protuupalnog djelovanja je nepoznat. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da bi inhibicija lipoksigenaze mogla u tome imati ulogu. Nadalje, iskazan je utjecaj na sadržaj prostaglandina u intestinalnoj sluznici. Mesalazin (5-aminosalicilatna kiselina/5-ASA) također djeluje kao „hvatač“ radikala reaktivnih spojeva kisika.

Oralno primijenjeni mesalazin uglavnom djeluje lokalno iz intestinalnog lumena na intestinalnu sluznicu i submukozno tkivo. Važno je stoga da se mesalazin nalazi na mjestu upale u crijevima. Sistemska bioraspoloživost, odnosno koncentracija mesalazina u plazmi posljedično nemaju važnost za terapijsku učinkovitost, nego prije predstavljaju faktore za procjenu sigurnosti. Da bi ispunile ove kriterije, Salofalk 500 mg tablete obložene su Eudragitom L, zbog čega su želučanootporne i oslobađaju mesalazin ovisno o pH.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Općeniti aspekti mesalazina

Apsorpcija

Apsorpcija mesalazina najveća je u proksimalnim, a najmanja u distalnim dijelovima crijeva.

Biotransformacija

Mesalazin se pre-sistemički metabolizira u intestinalnoj sluznici kao i u jetri u farmakološki neučinkovitu N-acetil-5-aminosalicilatnu kiselinu (N-Ac-5-ASA). Acetilizacija je čini se neovisna o acetilatorskom fenotipu bolesnika. Određeni dio mesalazina se također acetilizira djelovanjem intestinalnih bakterija. Vezanje na proteine iznosi 43% za mesalazin i 78% za N-Ac-5-ASA.

Eliminacija/izlučivanje

Mesalazin i njegov metabolit N-Ac-5-ASA se najvećim dijelom izlučuju stolicom, renalno (količina varira između 20 i 50%, ovisno o načinu primjene, farmaceutskom obliku i uz njega vezanom načinu oslobađanja mesalazina) i bilijarno (manji dio). Renalno izlučivanje je većinom u obliku N-Ac-5-ASA. Oko 1% oralno primijenjene doze mesalazina prelazi u mlijeko uglavnom u obliku N-Ac-5-ASA.

Specifični aspekti Salofalk 500 mg tableta

Distribucija

Jedna kombinirana farmakokinetička/farmakoscintigrafska studija pokazala je da Salofalk 500 mg tablete u dobrovoljaca natašte u ileocekalnu regiju stižu za oko 3 -4 sata, te u uzlazni kolon za oko 4 – 5 sati. Ukupno vrijeme tranzita u kolonu iznosi oko 17 sati.

Apsorpcija

Oslobađanje mesalazina iz Salofalk 500 mg tableta započinje s odgodom od oko 3 – 4 sata. Vršne koncentracije u plazmi su postignute nakon oko 5 sati (ileocekalna regija) i kod primjene 3 x 500 mg mesalazina na dan iznosile su u stanju dinamičke ravnoteže $3,0 \pm 1,6$ µg/ml za mesalazin i $3,4 \pm 1,6$ µg/ml za metabolit N-Ac-5-ASA.

Eliminacija

Ukupna renalna eliminacija mesalazina i N-Ac-5-ASA kroz 24 sata nakon ponovljene primjene (3 x 1 Salofalk 500 mg tableta kroz 2 dana, 1 tableta na 3. dan = dan ispitivanja) iznosila je oko 60%. Nemetabolizirani udio mesalazina nakon oralne primjene bio je oko 10%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Renalna toksičnost (renalna papilarna nekroza i oštećenje epitela u proksimalnim tubulima ili u cijelom nefronu) primijećena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih visokih oralnih doza mesalazina. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kopoli(butadien/metakrilat), lužnati [Eudragit E]
kalcijev stearat
karmelozanatrij, umrežena
željezov oksid (žuti) (E 172)
glicin
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza
makrogol 6000
metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1 [Eudragit L 100]
celuloza, mikrokristalična
natrijev karbonat
povidon [K 25]
talk
titanijev dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 (10x10) želučanootpornih tableta u aluminijskom blisteru (PVC/PVDC (narančasti prozirni), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Njemačka
tel: +49 761 1514 0
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-056926689

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. veljače 1999.
Datum posljednje obnove: 25. kolovoza 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. siječnja 2025.