

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Salofalk 500 mg granule s produljenim oslobađanjem
Salofalk 1000 mg granule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 vrećica Salofalk 500 mg granula sadrži 500 mg mesalazina.
1 vrećica Salofalk 1000 mg granula sadrži 1000 mg mesalazina

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 vrećica Salofalk 500 mg granula sadrži 1,0 mg aspartama.
1 vrećica Salofalk 1000 mg granula sadrži 2,0 mg aspartama.

1 vrećica Salofalk 500 mg granula sadrži 0,04 mg saharoze.
1 vrećica Salofalk 1000 mg granula sadrži 0,08 mg saharoze.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule s produljenim oslobađanjem.
Bež do svijetlo smeđe granule, sa ili bez žućkastih površinskih dijelova, okrugle ili u obliku štapića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje akutnih epizoda i održavanje remisije blagog do umjerenog ulceroznog kolitisa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe

Za liječenje akutnih epizoda ulceroznog kolitisa:

Prema individualnim kliničkim potrebama, jednom na dan 3 vrećice Salofalk 500 mg granula ili 3 vrećice Salofalk 1000 mg granula (što odgovara 1,5 g – 3,0 g mesalazina na dan), po mogućnosti ujutro.

Ako bolesniku više odgovara, preporučena dnevna doza može biti podijeljena u 3 doze (1 vrećica Salofalk 500 mg granula tri puta na dan ili 1 vrećica Salofalk 1000 mg granula tri puta na dan).

Za održavanje remisije ulceroznog kolitisa:

Standardna terapija je 0.5 g mesalazina tri puta dnevno (ujutro, sredinom dana i navečer) (što odgovara 1,5 g mesalazina na dan).

Za bolesnike za koje je poznato da imaju povećan rizik od recidiva iz medicinskih razloga ili zbog poteškoća u pridržavanju rasporeda doziranja (tri dnevne doze), raspored doziranja može se prilagoditi na 3,0 g mesalazina koji se daje kao jedna dnevna doza, po mogućnosti ujutro.

Pedijatrijska populacija

Djeca 0-6 godina:

Sigurnost i djelotvornost mesalazina u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Mesalazin se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina.

Djeca iznad 6 godina i adolescenti:

Podaci o djelotvornosti u djece od 6 do 18 godina su ograničeni.

Akutne epizode:

Nakon početne doze od 30 – 50 mg/kg/dan primijenjeno jednom dnevno, po mogućnosti ujutro ili u podijeljenim dozama, dozu treba pojedinačno prilagoditi.

Maksimalna doza je 75 mg/kg/dan, u podijeljenim dozama. Ukupna doza ne smije premašiti maksimalnu dozu za odrasle.

Održavanje remisije:

Nakon početne doze od 15 – 30 mg/kg/dan u podijeljenim dozama, dozu treba pojedinačno prilagoditi. Ukupna doza ne smije premašiti preporučenu dnevnu dozu u odraslih.

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.

Način primjene

Salofalk granule se ne smiju žvakati. Sadržaj vrećice Salofalk granula staviti na jezik i progutati s mnogo tekućine, bez žvakanja.

I za vrijeme akutne upalne faze, kao i tijekom dugotrajnog liječenja, Salofalk granule treba uzimati redovito i dosljedno, jer se samo na taj način postiže željeni terapijski učinak.

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

4.3 Kontraindikacije

Salofalk granule su kontraindicirane kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar, 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 granula 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 granula treba prekinuti u slučaju sumnjive ili potvrđene krvne diskrazije.

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

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

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.

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.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 1 mg aspartama u jednoj vrećici Salofalk 500 mg granula, odnosno 2 mg aspartama u jednoj vrećici Salofalk 1000 mg granula. Aspartam je izvor fenilalanina, koji može biti štetan za bolesnike s fenilketonurijom.

Salofalk granule sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Laktuloza ili drugi pripravci koji snižavaju pH stolice:

- moguće oslabljeno oslobađanje mesalazina iz granula zbog sniženog pH uzrokovanog bakterijskim metaboliziranjem laktuloze.

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 na životinjama s primjenom mesalazina kroz usta ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na gestaciju, embrio-fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Salofalk granule se 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. Stoga se Salofalk granule 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

Tablični popis nuspojava primijećenih 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 < 1/1000)	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 su alergijski egzantem, vrućica izazvana lijekom, sindrom eritemskog lupusa, pankolitis	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		Omaglica	Periferna neuropatija	Idiopatska intrakranijalna hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji			Miokarditis, perikarditis		

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Alergijske i fibrotične 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			Altralgija	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 (eng. *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 djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene kroz usta, 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 granule obložene su Eudragitom L, zbog čega su želučanootporne i oslobađaju mesalazin ovisno o pH, te također zbog strukture granula u obliku matrice produljeno oslobađaju mesalazin.

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). Acetiliranje je, čini se, neovisno o acetilatorskom fenotipu bolesnika. Određeni dio mesalazina se također acetilira 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% mesalazina nakon primjene kroz usta prelazi u mlijeko uglavnom u obliku N-Ac-5-ASA.

Specifični aspekti Salofalk granula

Distribucija

Zbog veličine granule od oko 1 mm, prijelaz iz želuca u tanko crijevo je brz.

Kombinirano farmakokinetičko/farmakoscintigrafsko ispitivanje pokazalo je da lijek u ileocekalnu regiju stiže za oko 3 sata, a u uzlazni kolon za oko 4 sata. Ukupno vrijeme prolaska kroz kolon iznosi oko 20 sati. Procjenjuje se da je oko 80% oralno primijenjene doze raspoloživo u kolonu, sigmoidu i rektumu.

Apsorpcija

Oslobađanje mesalazina iz Salofalk granula započinje s odgodom od oko 2 – 3 sata, a vršne koncentracije u plazmi se postižu nakon oko 4 – 5 sati. Sistemska bioraspoloživost mesalazina nakon oralne primjene procjenjuje se na oko 15% – 25%.

Unos hrane odgađa apsorpciju za 1-2 sata, ali brzina i opseg apsorpcije ostaju nepromijenjeni.

Eliminacija

Kod dnevne doze od 500 mg mesalazina 3 puta na dan, ukupna renalna eliminacija mesalazina i N-Ac-5-ASA je u stanju dinamičke ravnoteže iznosila oko 25%. Nemetabolizirani udio mesalazina bio je manji od 1% oralne doze. Poluvijek eliminacije u ovom ispitivanju promatrano nakon primjene pojedinačne doze od 3 x 500 mg ili 3 x 1000 mg Salofalk granula bio je 10,5 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti (štakor) i reproduktivne toksičnosti.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

aspartam (E951)
karmelozanatrij
citrarna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat
metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1 (Eudragit L 100)
metilceluloza
celuloza, mikrokristalična

poliakrilat, 40 postotna raspršina (sadrži 2% nonoksinola 100) (Eudragit NE 40 D)
povidon (K25)
simetikon
sorbitna kiselina
talk
trietilcitrat
aroma vanilije (sadrži saharozu)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnik (vrećica):

Poliesterska (PETP)/alumijska (Al)/polietilenska (LDPE) folija

Svaka vrećica Salofalk 500 mg granula sadrži 0,913 g granula.

Svaka vrećica Salofalk 1000 mg granula sadrži 1,83 g granula.

Veličine pakiranja:

Salofalk 500 mg granule: 50, 100 i 300 vrećica, u kutiji.

Salofalk 1000 mg granule: 50, 100 i 150 vrećica, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Njemačka
tel: +49 761 1514 0
Fax: +49 (0)761 1514-321
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Salofalk 500 mg granule: HR-H-842627661

Salofalk 1000 mg granule: HR-H-293118992

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Salofalk 500 mg granule

Datum prvog odobrenja: 12. rujna 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2018.

Salofalk 1000 mg granule

Datum prvog odobrenja: 12. rujna 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. travnja 2025.