

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Salofalk 250 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: 1 Salofalk 250 mg želučanootporna tableta sadrži 250 mg mesalazina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 2,1 mmol (48 mg) natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta

Izgled: okrugla, želučanootporna tableta promjera oko 11 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

Za liječenje upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) na raspolaganju su Salofalk 250 mg tablete, kao i Salofalk 500 mg tablete.

Kod preporučene doze veće od 1,5 g mesalazina na dan, trebalo bi, prema mogućnosti, primjeniti Salofalk 500 mg tablete.

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

	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	
	Akutne epizode	Akutne epizode	Prevenција recidiva / Dugotrajno liječenje
Mesalazin (djelatna tvar)	1,5 g – 4,5 g	1,5 g – 3,0 g	1,5 g
Salofalk 250 mg tablete	3 x 2 do 3 x 6	3 x 2 do 3 x 4	3 x 2

Pedijatrijska populacija

Djeca ispod 6 godina:

Salofalk 250 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 (primjenjeno 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.

Za Salofalk 250 mg želučanootporne tablete vrijede sljedeće dnevne doze:

	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
Salofalk 250 mg tablete	3 x 1 do 3 x 3	3 x 1 do 3 x 2	3 x 1

Način primjene

Svi bolesnici:

Salofalk 250 mg tablete uzimati cijele, bez žvakanja i s mnogo tekućine 1 sat prije obroka ujutro, u podne i navečer.

Primjenu Salofalk 250 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.

Trajanje primjene određuje liječnik.

Akutne epizode ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti obično se smiruju nakon 8 – 12 tjedana.

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).

4.3. Kontraindikacije

Salofalk 250 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.

Salofalk 250 mg tablete ne smiju se koristiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vrijeme liječenja, potrebno je uzeti u obzir nefrotoksičnost izazvanu mesalazinom.

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).

Bolesnike s poremećajima pulmonalne funkcije, osobito astmom, za vrijeme liječenja Salofalk 250 mg tabletama 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.

U bolesnika s nuspojavama na preparate koji sadrže sulfasalazin u anamnezi, liječenje Salofalk 250 mg tabletama 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 250 mg tablete neotopljene izlučuju stolicom, što je povezano s brzim prolazom crijevima.

Ovaj lijek sadrži 48 mg natrija po tableti, što odgovara 2,4 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO. Maksimalna dnevna doza ovog lijeka odgovara 42,9 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO. Smatra se da Salofalk 250 mg tablete imaju visok sadržaj natrija. To osobito treba uzeti u obzir u osoba na prehrani s niskim udjelom soli.

Salofalk 250 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 Salofalk 250 mg tableta 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 250 mg tablete stoga se smiju koristiti za vrijeme trudnoće 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 250 mg tablete stoga se mogu 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

Nisu uočeni učinci 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	
Srčani poremećaji			Miokarditis, perikarditis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				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			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 nephritis 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 djelatnika 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 primjenjeni 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 250 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-sistemske metabolizira u intestinalnoj sluznici kao i u jetri u farmakološki neučinkovitu N-acetil-5-aminosalicilatnu kiselinu (N-Ac-5-ASA).

Acetilacija je čini se neovisna o acetilatorskom fenotipu bolesnika. Određeni dio mesalazina se također acetilizira djelovanjem intestinalnih bakterija. Vežanje na proteine iznosi 43% za mesalazin i 78% za N-Ac-5-ASA.

Eliminacija

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 250 mg želučanootpornih tableta

Distribucija

Kombinirana farmakokinetička/farmakoscintigrafska ispitivanja u bolesnika su pokazala da se Salofalk 250 mg tablete otapaju nakon oko 3 – 4 sata u ileumu, ako se uzimaju istovremeno s jelom (test-obrok). Srednje vrijeme gastričnog pražnjenja iznosilo je oko 3 sata. Nakon približno 7 sati tablete su stigle u kolon.

U drugoj studiji na dobrovoljcima vrijeme duodeno-ilealnog tranzita iznosilo je oko 3 sata, dok su maksimalne luminalne koncentracije 5-ASA bile izmjerene u ileumu 7 – 8 sati nakon uzimanja tableta istovremeno s test-obrokom. Oko 75% doze mesalazina stiglo je u kolon nemetabolizirano.

Apsorpcija

Oslobađanje mesalazina iz Salofalk 250 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 (3 x 2 Salofalk 250 mg tablete) iznosile su u stanju dinamičke ravnoteže $2,1 \pm 1,7$ µg/ml za mesalazin i $2,8 \pm 1,7$ µg/ml za metabolit N-Ac-5-ASA.

Eliminacija

Kod dugotrajnog liječenja Salofalk 250 mg tabletama i dnevne doze od 500 mg mesalazina 3 puta na dan (stanje dinamičke ravnoteže), ukupna renalna eliminacija mesalazina i N-Ac-5-ASA iznosila je oko 55% (24-satna vrijednost nakon zadnje primjene). Nemetabolizirani udio mesalazina bio je oko 5%. Polu-život eliminacije je 0,7 – 2,4 sata (srednja vrijednost $1,4 \pm 0,6$ sati) kod doze od 500 mg mesalazina 3 puta na dan.

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, kancerogenosti, 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

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 (narančasti prozirni PVC/PE/PVDC film//Al folija), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

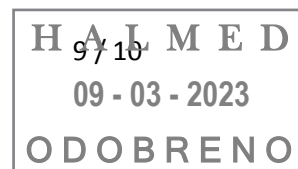
7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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-245241895

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA



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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2023.