

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Salofalk 500 mg zrnca s podaljšanim sproščanjem
Salofalk 1000 mg zrnca s podaljšanim sproščanjem
Salofalk 1500 mg zrnca s podaljšanim sproščanjem
Salofalk 3000 mg zrnca s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica zdravila Salofalk 500 mg zrnca vsebuje 500 mg mesalazina.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1000 mg zrnca vsebuje 1000 mg mesalazina.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1500 mg zrnca vsebuje 1500 mg mesalazina.
Ena vrečica zdravila Salofalk 3000 mg zrnca vsebuje 3000 mg mesalazina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica zdravila Salofalk 500 mg zrnca vsebuje 1,0 mg aspartama in 0,04 mg saharoze.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1000 mg zrnca vsebuje 2,0 mg aspartama in 0,08 mg saharoze.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1500 mg zrnca vsebuje 3,0 mg aspartama in 0,12 mg saharoze.
Ena vrečica zdravila Salofalk 3000 mg zrnca vsebuje 6,0 mg aspartama in 0,24 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca s podaljšanim sproščanjem
Opis: paličasta ali okrogla, sivkasto bela zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje akutnih epizod in za ohranjanje remisije pri blagem do zmernem ulceroznem kolitisu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Za zdravljenje akutnih epizod ulceroznega kolitisa

Enkrat na dan 1 vrečica zdravila Salofalk 3000 mg zrnca, 1 ali 2 vrečici zdravila Salofalk 1500 mg zrnca, 3 vrečice zdravila Salofalk 1000 mg zrnca ali 3 vrečice zdravila Salofalk 500 mg zrnca (kar ustreza 1500 mg do 3000 mg mesalazina na dan), najbolje zjutraj, odvisno od kliničnih potreb v posameznem primeru.

Če bolniku bolj ustreza, lahko jemlje predpisani dnevni odmerek v 3 deljenih odmerkih (ena 1 vrečica zdravila Salofalk 500 mg zrnca trikrat na dan ali 1 vrečica zdravila Salofalk 1000 mg zrnca trikrat na dan).

Za ohranjanje remisije ulceroznega kolitisa

Običajno ohranjanje poteka z 0,5 g mesalazina trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer), kar ustreza celokupnemu odmerku 1,5 g mesalazina na dan.

Pri bolnikih, za katere se ve, da imajo povečano tveganje za relaps iz medicinskih razlogov ali zaradi težav z odmerjanjem trikrat na dan, se režim odmerjanja lahko prilagodi na 3,0 g mesalazina, danega kot enkratni dnevni odmerek, najbolje zjutraj.

Pediatrična populacija

Na voljo je malo dokumentacije o učinku mesalazina pri otrocih (starih 6 – 18 let).

Otroci, stari 6 let in več

Aktivna faza bolezni: Odmerjanje je treba določiti individualno, začnite z odmerkom 30 - 50 mg mesalazina /kg/dan, enkrat na dan, najbolje zjutraj, ali v deljenih odmerkih. Največji odmerek je 75 mg mesalazina /kg/dan. Celokupni odmerek ne sme preseči maksimalnega odmerka za odrasle.

Vzdrževalno zdravljenje: Odmerjanje je treba določiti individualno, začnite z odmerkom 15 - 30 mg mesalazina /kg/dan, v deljenih odmerkih. Celokupni odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle.

Na splošno se priporoča, da otroci s telesno maso do 40 kg lahko prejmejo polovico odmerka za odrasle, tisti s telesno maso nad 40 kg pa normalen odmerek za odrasle.

Način uporabe

Vsebine vrečk zdravila Salofalk zrnca bolnik ne sme žvečiti. Zrnca je treba položiti na jezik in pogoltniti brez žvečenja, z obilno količino tekočine.

Tako pri zdravljenju akutnih vnetnih epizod kot pri dolgotrajnem zdravljenju je treba zdravilo Salofalk zrnca uporabljati redno in brez prekinitev, da se doseže zelene terapevtske učinke.

Zdravljenje akutnih epizod ulceroznega kolitisa običajno traja 8 tednov. Trajanje uporabe določi zdravnik.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Salofalk zrnca je kontraindicirano v primerih:

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino, salicilate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudo okvaro delovanja jeter ali ledvic.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvne preiskave (diferencialno krvno sliko, parametri delovanja jeter, kot so določanje vsebnosti ALT, AST ali kreatinina v serumu) ter status urina (testni lističi) je treba opravljati pred in med zdravljenjem, po presoji lečečega zdravnika. Kot okvirno vodilo se priporoča nadaljnja testiranja 14 dni po začetku zdravljenja ter nato še dva do tri testiranja v 4-tedenskih časovnih intervalih.

Če so izvidi preiskav normalni, so potrebna ponovna testiranja na vsake 3 mesece, če pa se pojavijo dodatni simptomi, morate te teste opraviti takoj.

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter je priporočljiva previdnost.

Mesalazin se ne sme uporabljati pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic.

Če se med zdravljenjem delovanje ledvic poslabša, je treba pomisliti na nefrotoksičnost mesalazina. V tem primeru je treba uporabo zdravila Salofalk zrnca nemudoma prekiniti.

Pri uporabi mesalazina so poročali o primerih nefrolitiaz, vključno s kamni iz 100-odstotnega

mesalazina. Priporočljivo je, da med zdravljenjem zagotovite ustrezen vnos tekočine.

Za mesalazin so zelo redko poročali o primerih resne krvne diskrazije. Če se pri bolnikih pojavijo nepojasnjene krvavitve, modrice, purpura, anemija, zvišana telesna temperatura ali laringofaringealna bolečina, je treba opraviti hematološke preiskave. V primeru suma ali potrjene krvne diskrazije je treba uporabo zdravila Salofalk zrnca prekiniti.

Redko so poročali o preobčutljivostnih reakcijah srca (miokarditisu in perikarditisu), ki jih povzroči mesalazin. V tem primeru je treba uporabo zdravila Salofalk zrnca nemudoma prekiniti.

Med zdravljenjem z mesalazinom je treba bolnike z boleznimi pljuč, predvsem z astmo, zelo skrbno spremljati.

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z mesalazinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno z s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN).

Mesalazin je treba ukiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaji in lezije na sluznicah, ali drugih znakih preobčutljivosti.

Bolniki z anamnezo neželenih učinkov zaradi zdravil s sulfasalazinom morajo biti na začetku posameznega ciklusa zdravljenja z mesalazinom pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Če zdravilo Salofalk zrnca povzroči akutne preobčutljivostne reakcije, kot so trebušni krči, akutne trebušne bolečine, povišano telesno temperaturo, hude glavobole in izpuščaji, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

To zdravilo vsebuje 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartama v vsaki vrečki zdravila Salofalk 500 mg/1000 mg/1500 mg/3000 mg zrnca. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo (PKU).

Zdravilo Salofalk zrnca vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebni študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Laktuloza ali podobni pripravki, ki znižajo pH blata: možno je zmanjšanje sproščanja mesalazina iz zrnca zaradi zmanjšane pH kot posledice bakterijske presnove laktuloze.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z azatioprinom, 6-merkaptopurinom ali tiogvaninom, je potrebno upoštevati možnost okrepitev mielosupresivnih učinkov azatioprina, 6-merkaptopurina ali tiogvanina.

Obstaja malo dokazov, da bi mesalazin lahko znižal antikoagulacijski učinek varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi mesalazina pri nosečnicah, vendar podatki, dobljeni pri majhnem številu nosečnic, izpostavljenih zdravlilu, ne kažejo nikakršnih škodljivih učinkov mesalazina na nosečnost oziroma na zdravje ploda ali novorojenčka. Drugi ustrezni epidemiološki podatki trenutno niso na voljo.

V enem samem primeru dolgotrajne uporabe visokih odmerkov mesalazina (2 – 4 g, peroralno) med nosečnostjo, so poročali o odpovedi ledvic pri novorojenčku.

Študije peroralne uporabe mesalazina na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zdravila na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalni razvoj.

Zdravilo Salofalk zrnca se sme uporabljati v času nosečnosti samo, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilna kislina, v manjši meri pa tudi mesalazin, se izločata v materino mleko. Doslej je na voljo le malo izkušenj z uporabo pri ženskah v času dojenja. Preobčutljivostnih reakcij, kot je driska pri dojenčkih, ni mogoče izključiti. Zato se sme zdravilo Salofalk zrnca med dojenjem uporabljati samo, če morebitna korist odtehta možno tveganje. Če se pri dojenčku pojavi driska, je treba dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Mesalazin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost glede na MedDRA				
	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana pogostnost: (pogostnost i ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				sprememba krvne slike (aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija)	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije, kot so alergijski eksantem, medikamentozna vročina, sindrom eritematoznega lupusa, pankolitis	
Bolezni živčevja	glavobol		omotica	periferna nevropatija	

Srčne bolezni			miokarditis , perikarditis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				alergijska in fibrotična reakcija pljuč (vključno z dispnejo, kašljem, bronhospazmom, alveolitisom, pljučno eozinofilijo, pljučno infiltracijo, pnevmonitisom)	
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napenjanje, navzea, bruhanje, akutni pankreatitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestatski hepatitis	hepatitis	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus		fotosenzitivnost	alopecija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija	mialgija	
Bolezni sečil				motnje delovanja ledvic, vključno z akutnim in kroničnim intersticijskim nefritisom in ledvično insuficienco	nefrolitiaz*
Motnje reprodukcije in dojk				oligospermija (reverzibilna)	

Splošne težave			astenija, utrujenost		
Preiskave		spremembe parametrov delovanja jeter (povečanje vrednosti transaminaz in parametrov holestaze), spremembe encimov trebušne slinavke (povečanje vrednosti lipaze in amilaze), povečano število eozinofilcev			

* Za več informacij glejte poglavje 4.4

Fotosenzitivnost

Pri bolnikih z obstoječimi kožnimi obolenji, kot sta atopijski dermatitis in atopični ekcem, so poročali o resnejših reakcijah.

V povezavi z zdravljenjem z mesalazinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstaja zelo malo podatkov o prevelikem odmerjanju (npr. poskus samomora z velikimi peroralnimi odmerki mesalazina), ki pa ne kažejo toksičnosti za ledvice ali jetra. Ne obstaja specifičen antidot, zato je zdravljenje simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju; aminosalicilna kislina in njeni derivati

Oznaka ATC: A07EC02

Mehanizem delovanja

Mehanizem protivnetnega delovanja zdravila ni znan. Izsledki študij *in vitro* kažejo, da morda igra pri tem določeno vlogo zaviranje encima lipooksigenaze.

Dokazali so tudi učinke na koncentracijo prostaglandinov v črevesni sluznici. Mesalazin (5-aminosalicilna kislina / 5-ASA) lahko deluje tudi kot lovilec radikalov reaktivnih kisikovih spojin.

Farmakodinamični učinki

Mesalazin deluje po peroralni uporabi predvsem lokalno na črevesno sluznico in submukozno tkivo z lumenske strani črevesja, torej je pomembno, da mesalazin doseže mesta vnetja. Njegova sistemska biološka uporabnost in plazemska koncentracija zato sploh nista pomembni za njegovo terapevtsko učinkovitost, ampak sta bolj dejavnika varnosti zdravila. Da bi to dosegli, so zrnca zdravila Salofalk rezistentna na želodčni sok in sproščajo mesalazin v odvisnosti od pH vrednosti zaradi obloge Eudragit L, podaljšano sproščanje pa je posledica matriksne strukture zrnca.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne lastnosti mesalazina

Absorpcija

Absorpcija mesalazina je največja v proksimalnih delih črevesja in najmanjša v njegovih distalnih delih.

Biotransformacija

Mesalazin se presnovi tako presistemske v črevesni sluznici kot v jetrih do farmakološko neaktivne N-acetil-5-aminosalicilne kisline (N-Ac-5-ASA). Zdi se, da je acetilacija neodvisna od acetilatorskega fenotipa bolnika. Nekaj acetilacije je tudi posledica delovanja bakterij v debelem črevesu. Vezava mesalazina na beljakovine je 43 %, vezava N-Ac-5-ASA pa 78 %.

Izločanje

Mesalazin in njegov presnovek N-Ac-5-ASA se izločata z blatom (večinoma), skozi ledvica (od 20 % do 50 %, odvisno od načina uporabe, farmacevtskega pripravka in načina sproščanja mesalazina) in prek žolča (manjši del). Skozi ledvice se izloča predvsem v obliki N-Ac-5-ASA. Približno 1 % skupnega odmerka peroralno zaužitega mesalazina se izloči v materino mleko, predvsem v obliki N-Ac-5-ASA.

Specifično za zdravilo Salofalk zrnca

Porazdelitev

Zaradi velikosti zrnca približno 1 mm, je prehajanje iz želodca v tanko črevo hitro.

Kombinirana farmakoscintigrafska in farmakokinetična študija je pokazala, da spojina doseže ileocekalno regijo v približno 3 urah, ascendentni kolon pa v približno 4 urah. Skupni čas prehoda zdravila skozi kolon je približno 20 ur. Ocenjujejo, da je v debelem črevesju, sigmoidu in rektumu na voljo približno 80 % prejetega peroralnega odmerka.

Absorpcija

Sproščanje mesalazina iz zrnca zdravila Salofalk se začne po fazi zakasnitve približno 2 – 3 ure, največja plazemska koncentracija pa je dosežena po približno 4 – 5 urah. Sistemska biološka uporabnost mesalazina po peroralni uporabi je ocenjena na približno 15 % – 25 %.

Uživanje hrane zakasni absorpcijo za 1 do 2 uri, vendar ne spremeni hitrosti in obsega absorpcije.

Izločanje

Pri odmerjanju mesalazina 3 x 500 mg na dan je bilo skupno ledvično izločanje mesalazina in N-Ac-5-ASA v pogojih ravnovesja izračunano na približno 25 %. Nepresnovljeni izločeni delež mesalazina je bil manj kot 1 % peroralnega odmerka. Končna razpolovna doba izločanja, ki so jo opazili po dajanju enkratnega odmerka 3 * 500 mg ali 3 * 1000 mg zdravila Salofalk zrnca, je bila 10,5 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenosti (pri podganah) in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti večkratnih odmerkov z visokimi peroralnimi odmerki mesalazina so opazili toksičnost za ledvice (ledvično papilarno nekrozo in poškodbe epitelija v proksimalnih tubulih ali celotnem nefronu). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aspartam (E 951)
natrijev karmelozat
celuloza, mikrokristalna
citronska kislina
hipromeloza
magnezijev stearat
metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1:1 (Eudragit L 100)
metilceluloza
poliakrilat, 40-odstotna disperzija (Eudragit NE 40 D, ki vsebuje 2 % nonoksinol 100)
povidon K 25
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
simetikon
sorbinska kislina
smukec
titanov dioksid (E 171)
trietilcitrát
aroma vanilije (vsebuje saharozo)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica iz poliester/aluminij/polietilenske folije.

Ena vrečica zdravila Salofalk 500 mg zrnca vsebuje 0,93 g zrnca.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1000 mg zrnca vsebuje 1,86 g zrnca.
Ena vrečica zdravila Salofalk 1500 mg zrnca vsebuje 2,79 g zrnca.
Ena vrečica zdravila Salofalk 3000 mg zrnca vsebuje 5,58 g zrnca.

Velikosti pakiranja: 50 vrečic, 100 vrečic ali 300 vrečic zdravila Salofalk 500 mg zrnca.
Velikosti pakiranja: 20 vrečic, 50 vrečic, 60 vrečic, 100 vrečic ali 150 vrečic zdravila Salofalk 1000 mg zrnca.
Velikosti pakiranja: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 ali 150 vrečic zdravila Salofalk 1500 mg zrnca.
Velikosti pakiranja: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 vrečic zdravila Salofalk 3000 mg zrnca.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemčija
Tel: +49 (0)761 1514-0
E-pošta: zentrale@drfalkpharma.de

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/01392/001-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.04.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 25.10.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 1. 2023