

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Salofalk 1000 mg svečke

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena svečka vsebuje 1000 mg mesalazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

svečka

Videz: svetlo bež svečka vretenaste oblike

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutnega, blagega do zmernega ulceroznega kolitisa, ki je omejen le na rektum (ulcerozni proktitis).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

###### *Odrasli in starejši*

Bolnik naj si enkrat na dan vstavi v danko po eno svečko zdravila Salofalk 1000 mg svečke (kar ustreza 1000 mg mesalazina na dan).

###### *Pediatrična populacija*

Na voljo je zelo malo izkušenj in le omejena dokumentacija v zvezi z delovanjem zdravila pri otrocih.

##### Trajanje zdravljenja

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

##### Način uporabe

Samo za rektalno uporabo.

Najbolje je, da bolnik uporablja zdravilo Salofalk 1000 mg svečke pred spanjem.

Zdravljenje z zdravilom Salofalk 1000 mg svečke mora biti redno in dosledno, ker lahko le tako dosežemo uspešno zacelitev.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Salofalk 1000 mg svečke je kontraindicirano pri bolnikih z:

- znano preobčutljivostjo na 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 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 s 4-tedenskimi časovnimi razmiki.

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 pri bolniku delovanje ledvic poslabša, je treba pomisliti na možnost nefrotoksičnosti mesalazina za ledvice. V tem primeru je treba uporabo zdravila Salofalk 1000 mg svečke nemudoma prekiniti.

Pri uporabi mesalazina, vključno s kamni s 100-odstotno vsebnostjo mesalazina, so poročali o primerih nefrolitiaz. Priporočljivo je, da med zdravljenjem zagotovite ustrezen vnos tekočine.

Mesalazin lahko po stiku z belilom iz natrijevega hipoklorita povzroči rdeče-rjavo obarvanje urina (npr. v straniščih, očiščenih z natrijevim hipokloritom, ki ga vsebujejo nekatera belila).

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 1000 mg svečke prekiniti.

Redko so poročali o preobčutljivostnih reakcijah srca (miokarditisu in perikarditisu), ki jih povzroči mesalazin. V tem primeru je treba uporabo zdravila Salofalk 1000 mg svečke nemudoma prekiniti.

Med zdravljenjem z mesalazinom je treba bolnike s pljučnimi boleznimi, 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 reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), 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 1000 mg svečke povzroči akutno intoleranco kot so trebušni krči, akutne trebušne bolečine, povišano telesno temperaturo, hude glavobole ali izpuščaji, je treba zdravljenje nemudoma ukiniti.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z azatioprinom, 6-merkaptopurinom ali tiogvaninom, je treba upoštevati možnost okrepitve 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 omejenem številu nosečnic izpostavljenih zdravilu, ne kažejo nikakršnih škodljivih učinkov mesalazina na nosečnost oziroma na zdravje ploda ali novorojenčka. Trenutno tudi ni na voljo nobenih drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Poročali so o enem samem primeru ledvične odpovedi pri novorojenčku matere, ki je v času nosečnosti dlje časa prejela velike odmerke mesalazina (od 2 do 4 g, peroralno).

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

Zdravilo Salofalk 1000 mg svečke se sme uporabljati v času nosečnosti samo, če pričakovane koristi odtehtajo možno tveganje.

##### Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilna kislina, v manjši meri pa tudi mesalazin, prehajata v materino mleko. Doslej so na voljo le omejene izkušnje z uporabo zdravila v času dojenja in ni mogoče izključiti pojava preobčutljivostnih reakcij, kot je driska pri dojenčkih. Zdravilo Salofalk 1000 mg svečke sme doječa mati uporabljati samo, če njegove pričakovane koristi odtehtajo možno tveganje. Če se pri dojenčku pojavi driska, je treba dojenje prekiniti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

#### 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah z 248 udeleženci jih je imelo približno 3 % neželene učinke med prejemanjem zdravila Salofalk 1000 mg svečke. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili glavobol (pri približno 0,8 % bolnikov) in neželeni učinki na prebavila (zaprtje pri približno 0,8 % bolnikov, slabost, bruhanje in trebušne bolečine pri 0,4 % bolnikov za vsak neželeni učinek).

##### **Poročali so o naslednjih neželenih učinkih pri uporabi mesalazina:**

Razvrstitev po organskih sistemih	Navedba pogostnosti po MedDRA			
	pogosti ( $\geq 1/100$ to $<1/10$ )	redki ( $\geq 1/10.000$ ; $<1/1.000$ )	zelo redki ( $< 1/10.000$ )	Neznana pogostnost: (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			spremenjena krvna slika (aplastična anemija, agranulocitoza,	

			pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenij a)	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	periferna nevropatija	
Srčne bolezni		miokarditis, perikarditis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			alergijske in fibrotične reakcije pljuč (vključno z dispnejo, kašljem, bronhospazmom, alveolitisom, pljučno eozinofilijo, pljučno infiltracijo, pnevmonitisom)	
Bolezni prebavil		trebušne bolečine, driska, napenjanje, slabost, bruhanje, zaprtje	akutni pankreatitis	
Bolezni sečil			motnje delovanja ledvic, vključno z akutnim in kroničnim intersticijskim nefritisom in ledvično insuficienco	nefrolitiaz*
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus	fotosenzitivnost	alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, artralgija	
Bolezni imunskega			preobčutljivostne reakcije, na	

sistema			primer alergijski eksantem, medikamentozna vročina, sindrom eritematoznega lupusa, pankolitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			spremembe v parametrih delovanja jeter (povečanje transaminaz in parametrov holestaze), hepatitis, holestatski hepatitis	
Motnje reprodukcije in dojk			oligospermija (reverzibilna)	

\* 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 z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstaja zelo malo podatkov o prevelikem odmerjanju (npr. poskus samomora z velikimi peroralnimi odmerki mesalazina), kar ne pokaže ledvične ali jetrne toksičnosti. Ne obstaja specifičen antidot, zato je zdravljenje simptomatsko ali podporno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Aminosalicilna kislina in njeni derivati  
Oznaka ATC: A07EC02

Mehanizem protivnetnega delovanja mesalazina ni znan. Izsledki študij *in vitro* so pokazali, da ima lahko določeno vlogo pri delovanju zaviranja delovanja encima lipooksigenaze. Dokazali so tudi vpliv na koncentracije prostaglandinov v črevesni sluznici. Mesalazin (5-aminosalicilna kislina, 5-ASA) lahko deluje tudi kot lovilec radikalov reaktivnih kisikovih spojin. Ko doseže lumen črevesja, ima rektalno dan mesalazin večinoma lokalno delovanje na črevesno sluznico in submukozno tkivo.

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Salofalk 1000 mg svečke so ovrednotili v multicentrični študiji III. faze, ki je vključevala 403 bolnike z endoskopsko in histološko potrjenim blagim do zmernim aktivnim ulceroznim proktitisom. Izhodiščna srednja vrednost indeksa aktivnosti bolezni (DAI – disease activity index) je bila  $6,2 \pm 1,5$  (razpon: 3 – 10). Bolniki so bili naključno razporejeni na zdravljenje z eno svečko zdravila Salofalk 1000 mg svečke (1g OD skupina) ali zdravljenje s 3 svečkami, ki so vsebovale 0,5 g mesalazina (0,5 g TID skupina), na dan, 6 tednov. Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila klinična remisija, definirana kot DAI < 4 ob končnem obisku ali zaključku zdravljenja. Končni rezultat po protokolu analize je pokazal klinično remisijo pri 87,9 % bolnikov v 1 g OD skupini in 90,7 % bolnikov v 0,5 g TID skupini (pri analizi vključenih bolnikov (Intention-to-treat analysis): 1 g OD skupina: 84,0 %; 0,5 g TID skupina: 84,7 %). Povprečna razlika DAI od izhodiščne vrednosti je bila – 4,7 pri obeh skupinah zdravljenih bolnikov. Resnih neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, ni bilo.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Splošne lastnosti mesalazina:

#### Absorpcija

Absorpcija mesalazina je največja v proksimalnih delih črevesja, najmanjša v distalnih predelih.

#### Biotransformacija

Mesalazin se presnovi tako predsistemske v črevesni sluznici kot tudi v jetih do farmakološko neaktivne N-acetil-5-aminosalicilne kisline (N-Ac-5-ASA). Videti je, da je njegova acetilacija neodvisna od acetilatorskega fenotipa bolnika. Nekaj mesalazina acetilirajo tudi bakterije v debelem črevesu. Vezava mesalazina na beljakovine je 43 %, vezava N-Ac-5-ASA na beljakovine pa 78 %.

#### Izločanje

Mesalazin in njegov presnovek N-Ac-5-ASA se izločata z blatom (poglavitni del), prek ledvic (ta delež se giblje med 20 in 50 %, odvisno od načina uporabe zdravila, farmacevtske oblike in poti sproščanja mesalazina) ter z žolčem (manjši del). Izločanje zdravila prek ledvic poteka predvsem v obliki N-Ac-5-ASA. Približno 1 % celotnega peroralno zaužitega odmerka mesalazina prehaja v materino mleko, največ v obliki N-Ac-5-ASA.

#### Podatki posebej za zdravilo Salofalk 1000 mg svečke:

#### Porazdelitev

Scintigrafske študije s podobnim zdravilom, t.j. s 500 mg mesalazina v obliki svečk, v katerih je bil mesalazin radioaktivno označen s tehnecijem, so pokazale, da je največje razširjenje učinkovine iz svečke, ki se raztali na telesni temperaturi, doseženo po 2 do 3 urah. Razširjanje učinkovine iz svečke je bilo omejeno predvsem na danko in na rektosigmoidni stik. Predpostavljamo, da se

zdravilo Salofalk 1000 mg svečke porazdeljuje zelo podobno in je zato še posebej primerno za zdravljenje proktitisa (ulceroznega kolitisa danke).

#### Absorpcija

Srednje največje plazemske koncentracije 5-ASA pri zdravih prostovoljcih po enkratnem rektalnem odmerku 1000 mg mesalazina (Salofalk 1000 mg svečke) so znašale  $192 \pm 125$  ng/ml (razpon 19 - 557 ng/ml), srednje največje plazemske koncentracije poglavitnega presnovka N-Ac-5-ASA pa so bile  $402 \pm 211$  ng/ml (razpon 57 - 1070 ng/ml). Čas do doseganja največje plazemske koncentracije 5-ASA je bil  $7,1 \pm 4,9$  h (razpon 0,3 - 24 h).

#### Izločanje

Po enkratnem rektalnem odmerku 1000 mg mesalazina (Salofalk 1000 mg svečke) pri zdravih prostovoljcih so v 48 urah v seču našli približno 14 % danega odmerka 5-ASA.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Z izjemo študije lokalnega prenašanja zdravila pri psih, ki je pokazala njegovo dobro prenašanje v danki, druge predklinične študije z zdravilom Salofalk 1000 mg svečke niso bile opravljene.

Predklinični podatki o mesalazinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala (pri podganah) ali vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih z uporabo velikih peroralnih odmerkov mesalazina so opazili toksičnost za ledvice (ledvično papilarno nekrozo in poškodbo epitelijskega tkiva v proksimalnih zvitih tubulih ali po celotnem nefronu). Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

trda mast

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Vsebnik (dvojni trak): PVC/polietilenska folija

Velikosti pakiranja: 10, 12, 15, 20, 30, 60 in 90  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

H/11/02031/001 – 007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.12.2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 8.11.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 8. 2023