

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Salofalk 250 mg gastrozistentne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrozistentna tableta vsebuje 250 mg mesalazina.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena gastrozistentna tableta vsebuje 2,1 mmol (48 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna tableta

Gastrozistentne tablete so okrogle, svetlo rumene do oker, mat videza z gladko površino.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Ulcerozni kolitis: zdravljenje akutnih izbruhov bolezni in profilaksa ponovitev
- Crohnova bolezen: zdravljenje akutnih izbruhov bolezni

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni črevesja (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis), so na voljo Salofalk 250 mg gastrozistentne tablete in Salofalk 500 mg gastrozistentne tablete.

Če je priporočen odmerek večji od 1,5 g mesalazina na dan, bolniku raje predpišite zdravilo Salofalk 500 mg.

Odvisno od kliničnih potreb v posameznem primeru so priporočeni naslednji dnevni odmerki:

	Crohnova bolezen	Ulcerozni kolitis	
	akutni izbruh bolezni	akutni izbruh bolezni	profilaksa ponovitev in dolgoročno zdravljenje
Mesalazin (zdravilna učinkovina)	1,5 g - 4,5 g	1,5 g - 3,0 g	1,5 g
Zdravilo Salofalk	3 x 2 tableti do 3 x 6 tablet	3 x 2 tableti do 3 x 4 tablet	3 x 2 tableti

### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerjanja ni potrebno prilagajati.

### *Pediatrična populacija*

Na voljo je samo omejena dokumentacija o učinku mesalazina pri otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 18 let).

### **Otroci in mladostniki (stari od 6 do 18 let)**

#### Akutni izbruh bolezni

Odmerjanje je treba določiti individualno, začnite z odmerkom 30 – 50 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Največji odmerek je 75 mg/kg/dan, v deljenih odmerkih. Celokupni odmerek ne sme preseči 4 g/dan, kar predstavlja maksimalni odmerek za odrasle.

#### Vzdrževalno zdravljenje (ulcerozni kolitis)

Odmerjanje je treba določiti individualno, začnite z odmerkom 15 – 30 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Celokupni odmerek ne sme preseči 2 g/dan, kar predstavlja priporočeni odmerek za odrasle.

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

### Način uporabe

#### **Vsi bolniki**

Zdravilo Salofalk naj bolnik vzame zjutraj, popoldne in zvečer, 1 uro pred jedjo. Tableto naj pogoltne celo, brez žvečenja in z veliko tekočine.

Zdravljenje z zdravilom Salofalk mora biti redno in dosledno, tako v času akutnih vnetnih faz kot pri dolgoročnem zdravljenju, ker lahko le tako dosežemo uspešno zacelitev sprememb na črevesju.

Trajanje uporabe zdravila določi zdravnik.

Akutni izbruh ulceroznega kolitisa ali Crohnove bolezni običajno mine v 8 do 12 tednih.

Pri profilaksi ponovitev ulceroznega kolitisa lahko za odrasle in mladostnike s telesno maso nad 40 kg odmerek običajno zmanjšamo na 1,5 g mesalazina/dan in na 0,75 g mesalazina/dan pri otrocih/mladostnikih, s telesno maso 40 kg ali manj.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, salicilate ali katero koli pomožno snov.
- Huda okvara 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 intervali.

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.

Zdravila Salofalk ne smete uporabljati pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic. Če se med zdravljenjem pri bolniku delovanje ledvic poslabša, je treba pomisliti na možnost nefrotoksičnosti mesalazina.

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

Med zdravljenjem z zdravilom Salofalk 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 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 izpuščaj 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 zdravilom Salofalk pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Če zdravilo Salofalk povzroči reakcije akutne intolerance kot so trebušni krči, akutne trebušne bolečine, povišano telesno temperaturo, hude glavobole in izpuščaj, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

#### Opomba:

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg na črevesju oz. resekcijo črevesja v ileocekalnem predelu z odstranitvijo ileocekalne valvule, opazili, da se je zdravilo Salofalk izločilo neraztopljeno v blatu zaradi prehitrega prehajanja črevesne vsebine skozi črevesje.

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija na tableto, kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO. Največji dnevni odmerek zdravila je enak 42,9 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Zdravilo Salofalk ima visoko vsebnost natrija. To je treba upoštevati zlasti pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

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

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pri bolnikih, ki ob zdravilu Salofalk sočasno jemljejo tudi azatioprin, 6-merkaptopurin ali tiogvanin, je treba 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 zdravila Salofalk 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 ustreznih 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 na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zdravila na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalni razvoj.

Zdravilo Salofalk 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 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 strojev**

Zdravilo Salofalk nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pri jemanju zdravila Salofalk lahko pride do naslednjih neželenih učinkov.

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogostnost glede na MedDRA</i>				
	<i>pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>redki (<math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt; 1/1.000</math>)</i>	<i>zelo redki (<math>&lt; 1/10.000</math>)</i>	<i>Neznana pogostnost: (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</i>
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, alveolitom, 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			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	nefrolitiaza*
Motnje reprodukcije in dojk				oligospermija (reverzibilna)	
Splošne težave			astenija, utrujenost		
Preiskave		spremenjeni parametri delovanja jeter (povečanje transaminaz in parametrov holestaze), spremembe encimov trebušne slinavke (povečanje lipaze in amilaze), povečanje števila eozinofilcev			

\* Za več informacij glejte poglavje 4.4

#### Fotosenzitivnost

Pri bolnikih z obstoječimi kožnimi obolenji, kot sta atopični 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 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 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 protivnetnega delovanja mesalazina ni znan. Študije *in vitro* so pokazale, da ima lahko določeno vlogo pri njegovem delovanju zavora encima lipooksigenaze, poleg tega pa so dokazali vpliv na količino prostaglandinov v črevesni sluznici. Mesalazin (5-aminosalicilna kislina, 5-ASA) lahko deluje tudi kot lovilec prostih radikalov reaktivnih kisikovih spojin.

Ko pride peroralno uporabljen mesalazin v lumen črevesja, ima predvsem lokalno delovanje na črevesno sluznico in na submukozno tkivo. Zato je pomembno, da je mesalazin biološko uporaben v vnetih predelih črevesja. Sistemska biološka uporabnost in plazemske koncentracije mesalazina torej niso pomembne za njegovo terapevtsko učinkovitost, ampak predvsem omogočajo oceno varnosti zdravila. Da bi lahko izpolnili te kriterije, so tablete zdravila Salofalk obložene s prevleko Eudragit L, kar pomeni, da so gastrorezistentne in je sproščanje mesalazina iz njih odvisno od pH vrednosti.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### **Splošne farmakokinetične lastnosti mesalazina**

##### **Absorpcija**

Absorpcija mesalazina je največja v proksimalnem delu črevesja in najmanjša v distalnih predelih.

##### **Porazdelitev**

43 % mesalazina in 78 % N-Ac-5-ASA je vezano na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Mesalazin se presnovi, še preden vstopi v sistemski obtok (v črevesni sluznici in v jetrih), in sicer do farmakološko neaktivne N-acetil-5-aminosalicilne kisline (N-Ac-5-ASA). Videti je, da je njegovo acetiliranje neodvisno od bolnikovega fenotipa in nekaj ga acetilirajo tudi bakterije v debelem črevesju.

### Izločanje

Mesalazin in njegov presnovek N-Ac-5-ASA se izločata z blatom (poglavitni del), s sečem (količina v seču se giblje med 20 % in 50 %, odvisno od poti uporabe zdravila, farmacevtske oblike in s tem povezane vrste sproščanja mesalazina) ter z žolčem (manjši del). Skozi ledvice se izloča predvsem v obliki N-Ac-5-ASA. Približno 1 % peroralno zaužitega odmerka mesalazina prehaja v materino mleko, pretežno v obliki N-Ac-5-ASA.

## **Specifične farmakokinetične lastnosti zdravila Salofalk tablete**

### Absorpcija

Mesalazin se začne sproščati iz zdravila Salofalk po fazi zakasnitve, ki traja približno 3 do 4 ure. Največja plazemska koncentracija je dosežena po približno 5 urah (v ileocekalni regiji) in pri odmerku 3 x 500 mg mesalazina/dan (3 x 2 tableti zdravila Salofalk tablete) znaša v pogojih ravnovesnega stanja  $2,1 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$  za mesalazin oziroma  $2,8 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$  za njegov presnovek, N-Ac-5-ASA.

### Porazdelitev

Kombinirana farmakoscintigrafska in farmakokinetična študija pri bolnikih je pokazala, da se zdravilo Salofalk raztopi po približno 3 do 4 urah v ileumu, če ga bolnik jemlje sočasno s hrano (testni obrok). Mediani čas praznjenja želodca je znašal približno 3 ure, po približno 7 urah pa so tablete dosegle kolon.

V naslednji študiji pri prostovoljcih je bil duodenoilealni prehodni čas približno 3 ure, največje koncentracije 5-ASA v črevesnem lumnu pa so bile izmerjene v ileumu, 7 do 8 ur po sočasnem zaužitju tablet in testnega obroka. Približno 75 % odmerka mesalazina je doseglo kolon v nepresnovljeni obliki.

### Izločanje

Pri dolgoročnem zdravljenju z zdravilom Salofalk tablete v dnevnom odmerku 500 mg mesalazina 3-krat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) je bila skupna hitrost ledvičnega izločanja mesalazina in N-Ac-5-ASA približno 55 % (24-urna vrednost po zadnjem zaužitju zdravila). Nepresnovljena frakcija mesalazina je znašala približno 5 %, razpolovna doba izločanja pa od 0,7 do 2,4 ur (srednja vrednost  $1,4 \pm 0,6$  ur) pri odmerku 500 mg mesalazina 3-krat na dan.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

V študijah toksičnosti zdravila so po večkratni peroralni uporabi velikih odmerkov mesalazina opazili toksičnost za ledvice (ledvično papilarno nekrozo in okvaro epitelija v proksimalnih zvitih ledvičnih tubulih ali po celotnem nefronu). Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

Kalcijev stearat (E 572), glicin (E 640), koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karbonat (E 500), povidon.

#### *Obloga tablete*

Hipromeloza (E4 64), makrogol 6000, smukec (E 553b), kopolimer metakrilne kisline in metil metakrilata (1:1), bazični butilmetakrilat, kopolimer, titanov dioksid (E 171), železov oksid rumeni (E 172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC, PE in PVDC (oranžno-prosojni) ter aluminijeve folije za pretisne omote.

Velikosti pakiranja:

škatla s 50 gastrozistentnimi tabletami (5 x 10 tablet v pretisnem omotu) ali škatla s 100 gastrozistentnimi tabletami (10 x 10 tablet v pretisnem omotu).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5,  
79108 Freiburg,  
Nemčija

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

H/00/02032/001 (50 tablet)  
H/00/02032/002 (100 tablet)

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

Datum prve odobritve: 18. 7. 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 6. 2011



**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 12. 2021