

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SALOFALK 500, 500 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera jako substancję czynną 500 mg mesalazyny, tj. kwasu 5-aminosalicylowego (*Mesalazinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu węglan i karboksymetyloceluloza sodowa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

Wygląd: okrągłe tabletki dojelitowe koloru jasnożółtego do koloru ochry, matowe, o gładkiej powierzchni, bez nacięcia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego– w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby;
- choroba Leśniowskiego-Crohna– w fazie zaostrzenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu chorób zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Jeśli zalecana jest dawka większa niż 1,5 g mesalazyny na dobę, należy zastosować produkt Salofalk 500.

Dawkowanie u dorosłych

W zależności od rodzaju i nasilenia choroby zaleca się następujące dobowe dawki mesalazyny:

	<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna</i>	<i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i>	
	Ostre stany	Ostre stany	<i>Zapobieganie nawrotom /leczenie długotrwałe</i>
Mesalazyna	1,5 g-4,5 g	1,5 g-3,0 g	1,5 g
Salofalk 500 mg	3 x 1 tabletki do 3 x 3 tabletki	3 x 1 tabletki do 3 x 2 tabletki	3 x 1 tabletki

Dawkowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

Istnieją jedynie nieliczne dane dotyczące stosowania mesalazyny u dzieci (wiek 6-18 lat).

Ostre stany zapalne (dotyczy obydwu wskazań)

Dawkę należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od 30-50 mg/kg mc./dobę.

Dawka maksymalna: 75 mg/kg mc./dobę. Dawka całkowita nie może być większa niż maksymalna dawka zalecana dla osób dorosłych.

Leczenie długotrwałe (dotyczy tylko wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)

Dawkę należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od 15-30 mg/kg mc./dobę.

Dawka całkowita nie powinna być większa niż maksymalna dawka zalecana dla osób dorosłych.

Dzieciom o masie ciała do 40 kg ogólnie zalecaną dawką może być połowa dawki stosowanej u dorosłych. Natomiast u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg można stosować dawkę normalnie zalecaną dla dorosłych.

Czas trwania leczenia

Leczenie ostrych epizodów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zazwyczaj trwa 8 tygodni. określi czas trwania leczenia.

W zapobieganiu nawrotom wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dawkę można zwykle zmniejszyć do 1,5 g mesalazyny na dobę (dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg) oraz do 0,75 g mesalazyny na dobę (dzieci i młodzież).

Sposób podawania

Salofalk 500 należy przyjmować na 1 godzinę przed jedzeniem, trzy razy na dobę: rano, w południe i wieczorem. Tabletki należy połykać w całości, nie przeżuwając ich, popijając dużą ilością płynu.

Aby leczenie było skuteczne, ważne jest, by Salofalk 500 był stosowany regularnie i konsekwentnie, zarówno podczas leczenia ostrych stanów zapalnych, jak i leczenia długotrwałego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Salofalk 500 jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podaniem leku i w czasie jego podawania, według oceny lekarza prowadzącego leczenie, należy wykonać badania krwi (morfologia krwi z rozmazem, parametry czynnościowe wątroby, takie jak aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, stężenie kreatyniny w surowicy krwi) i moczu (testy paskowe i osad moczu). Zaleca się przeprowadzenie tych badań po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie 2-3 razy w odstępach 4-tygodniowych.

Jeżeli wyniki są prawidłowe, badania należy wykonywać co trzy miesiące. W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów choroby, należy badania przeprowadzić natychmiast.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Mesalazyny nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. W razie pogorszenia się czynności nerek w okresie stosowania leku, należy podejrzewać wystąpienie działania nefrotoksycznego mesalazyny. W takim przypadku należy niezwłocznie przerwać stosowanie tabletek dojelitowych Salofalk.

Po zastosowaniu mesalazyny odnotowano przypadki wystąpienia kamicy układu moczowego, w tym kamieni składających się w 100% z mesalazyny. Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.

Mesalazyna może powodować czerwono-brązowe przebarwienie moczu po kontakcie z wybielaczem podchlorynem sodu (np. w toaletach czyszczonych podchlorynem sodu zawartym w niektórych wybielaczach).

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie poważnych zaburzeń składu krwi podczas stosowania mesalazyny. Należy wykonać badania hematologiczne, jeśli u pacjentów występują niewyjaśnionego pochodzenia krwotoki, siniaki, plamica, niedokrwistość, gorączka lub ból gardła i krtani. Należy przerwać stosowanie tabletek dojelitowych Salofalk w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zaburzeń składu krwi.

Rzadko zgłaszano występowanie kardiologicznych reakcji nadwrażliwości (zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia) wywołanych przez mesalazynę. W takim przypadku należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego Salofalk.

Pacjenci z chorobami płuc, zwłaszcza z astmą, wymagają obserwacji w trakcie leczenia mesalazyną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku z leczeniem mesalazyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN).

Należy przerwać stosowanie mesalazyny w chwili pojawienia się pierwszych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka, zmiany na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek inne oznaki nadwrażliwości.

Rzadko zgłaszano powodowane przez mesalazynę reakcje nadwrażliwości ze strony serca (zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia).

Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

U pacjentów przyjmujących mesalazynę notowano występowanie idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (pseudotumor cerebri). Pacjenta należy ostrzec o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w tym o silnym lub nawracającym bólu głowy, zaburzeniach widzenia lub szumach usznych. Jeśli u pacjenta wystąpi idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, należy rozważyć przerwanie stosowania mesalazyny.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy działań niepożądanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę, powinni rozpoczynać leczenie mesalazyną wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza. Jeśli wystąpią ostre objawy nietolerancji, takie jak skurcze w obrębie jamy brzusznej, ostry ból brzucha, gorączka, ciężkie bóle głowy lub wysypka, należy natychmiast odstawić lek.

Tabletek Salofalk 500 nie należy podawać dzieciom do 6 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Uwaga:

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z usuniętym odcinkiem jelita lub po operacji w okolicach przejścia jelita cienkiego w grube, z usunięciem zastawki krętniczko-kątniczej, ze względu na przyspieszony transport przez jelito, tabletki produktu Salofalk 500 wydalone były z kałem w postaci nierozpuszczonej.

Ten produkt leczniczy zawiera 49 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu. Maksymalna dawka dobową tego produktu jest odpowiednikiem 22% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej sodu. Uważa się, że zawartość sodu w produkcie leczniczym Salofalk 500 jest wysoka. Należy to uwzględnić zwłaszcza u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub tioguaniną należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia działania supresyjnego azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub tioguaniny na szpik kostny.

Istnieją słabe przesłanki wskazujące na to, że mesalazyna może osłabiać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ na płodność

Dane dotyczące stosowania mesalazyny wskazują na to, że substancja ta może powodować przemijającą oligospermie u mężczyzn.

Ciąża

Dostępna jest niewystarczająca ilość danych dotyczących stosowania mesalazyny u kobiet w ciąży. U ograniczonej liczby kobiet w ciąży, które przyjmowały mesalazynę, nie stwierdzono szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu i noworodka. Brak dalszych istotnych danych epidemiologicznych. W jednym przypadku opisano niewydolność nerek u noworodka urodzonego przez kobietę, która długotrwale przyjmowała mesalazynę w okresie ciąży w dużych dawkach (2-4 g na dobę, doustnie).

Badania na zwierzętach, którym podawano mesalazynę doustnie, nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka.

Salofalk 500 wolno stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Kwas N-acetylo-5-aminosalicylowy oraz niewielkie ilości mesalazyny przenikają do mleka ludzkiego. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mesalazyny u kobiet w okresie laktacji. Nie można wykluczyć wystąpienia reakcji nadwrażliwości u niemowląt, np. biegunki. Z tego względu Salofalk 500 należy stosować w okresie laktacji jedynie wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. W razie wystąpienia biegunki u niemowlęcia należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mesalazyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania według klasyfikacji MedDRA				
	Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do <1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Zaburzenia morfologii krwi (niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia, leukopenia i trombocytopenia)	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka alergiczna, gorączka polekowa, toczень rumieniowaty, uogólnione zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca			Zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Alergiczne i zwłókniające reakcje w obrębie płuc (w tym duszność, kaszel, skurcz oskrzeli, zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, nacieki na płuca, zapalenie płuc)	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności, wymioty, ostre zapalenie trzustki			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Cholestatyczne zapalenie wątroby	Zapalenie wątroby	Kamica układu moczowego*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd		Nadwrażliwość na światło	Łysienie	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), zespół Stevensa i Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów	Ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenia czynności nerek, w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Oligospermia (odwracalna)	
Zaburzenia ogólne			Astenia, zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zmiany parametrów czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz wskaźników cholestazy), zmiany aktywności enzymów trzustkowych (zwiększenie aktywności lipazy i amylazy), zwiększenie liczby eozynofili			

* Więcej informacji w punkcie 4.4.

W związku z leczeniem mesalazyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), zespół Stevensa i Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na światło

Cieęższe reakcje notowano u pacjentów z wcześniej występującymi schorzeniami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk atopowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: 22 49 21 301

Faks: 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące przypadków przedawkowania (np. umyślne samobójstwo z użyciem wysokich doustnych dawek mesalazyny), które nie wskazują na możliwość wystąpienia działań toksycznych w obrębie nerek lub wątroby. Nie istnieje swoiste antidotum. Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit.

Kwas aminosalicylowy i leki o podobnym działaniu.

Kod ATC: A07EC02

Mechanizm działania przeciwzapalnego nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Na podstawie badań *in vitro* sugeruje się hamujące działanie mesalazyny na lipoksygenazę.

Ponadto obserwowano wpływ mesalazyny na stężenie prostaglandyny w błonie śluzowej jelita. Mesalazyna (kwas 5-aminosalicylowy) może także działać jako substancja wychwytyjąca wolne rodniki tlenowe.

Po przejściu do światła jelita mesalazyna podana doustnie działa głównie miejscowo na błonę śluzową i tkankę podśluzową. Dlatego jest ważne, aby mesalazyna znalazła się w częściach jelita, objętych procesem zapalnym. Dostępność biologiczna i stężenia mesalazyny w osoczu krwi nie mają znaczenia dla skuteczności terapeutycznej leku, pozwalają jednak na ocenę bezpieczeństwa jego stosowania. W celu spełnienia tych kryteriów tabletki dojelitowe Salofalk 500 są powlekane substancją Eudragit L. Dlatego nie rozpadają się w żołądku a uwalnianie mesalazyny zależy od pH.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości mesalazyny

Wchłanianie

Wchłanianie mesalazyny jest największe w odcinkach bliższych a najmniejsze w odcinkach dalszych jelit.

Metabolizm

Mesalazyna jest metabolizowana przed przejściem do krążenia układowego, zarówno w błonie śluzowej jelit, jak i wątrobie, do kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego (N-acetyl-5-aminosalicylic acid, N-Ac-5-ASA), który jest farmakologicznie nieczynny. Jak się wydaje, acetylacja nie zależy od tego, do którego fenotypu acetylacji należy dany pacjent. Część mesalazyny jest acetylowana przez bakterie jelita grubego. Stopień wiązania mesalazyny z białkami osocza wynosi 43% a N-Ac-5-ASA-78%.

Eliminacja

Mesalazyna i jej metabolit, N-Ac-5-ASA, są wydalane głównie z kałem, przez nerki (od 20% do 50%, w zależności od drogi podania, postaci farmaceutycznej oraz sposobu uwalniania mesalazyny) oraz z żółcią (najmniejsza część). Wydalanie przez nerki obejmuje głównie N-Ac-5-ASA. Około 1% mesalazyny podanej drogą doustną przenika do mleka kobiecego, głównie w postaci N-Ac-5-ASA.

Szczególne właściwości produktu Salofalk 500 w postaci tabletek dojelitowych po 500 mg

Dystrybucja

Badania z użyciem znakowanej substancji czynnej właściwości farmakokinetycznych wykazały, że tabletki Salofalk 500 mg docierają do okolicy krętniczo-kątniczej po około 3 – 4 godzinach, podczas przyjmowania leku na czczo oraz docierają do okrężnicy wstępującej w ciągu około 4 – 5 godzin. Całkowity czas przechodzenia przez okrężnicę wynosi około 17 godzin.

Wchłanianie

Uwalnianie mesalazyny z tabletek Salofalk 500 mg rozpoczyna się po fazie opóźnienia, trwającej od 3 – 4 godzin. Maksymalne stężenia leku w osoczu krwi występują po około 5 godzinach (kiedy tabletka znajduje się w okolicy krętniczo-kątniczej). Stężenia maksymalne w warunkach stanu równowagi, przy podawaniu trzy razy na dobę po 500 mg kwasu 5-aminosalicylowego (3 x 1 tabletka Salofalk 500 mg) wynoszą $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ w odniesieniu do kwasu 5-acetylosalicylowego oraz $3,4 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ w odniesieniu do jego metabolitu, N-Ac-5-ASA.

Eliminacja

Przy stosowaniu leku Salofalk 500 w postaci tabletek dojelitowych po 500 mg przez 2 dni, przy dawkowaniu 3 razy po 500 mg mesalazyny na dobę i przyjęciu jednej tabletki w trzeciej dobie, czyli w dniu badania, ogólny wskaźnik wydalania mesalazyny i N-Ac-5-ASA z nerkami wynosił około 60% (wartość z okresu 24 godzin po przyjęciu ostatniej dawki leku). Mesalazyna w postaci niezmienionej stanowiła około 10%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego (na szczurach) oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących działania toksycznego mesalazyny podawanej wielokrotnie w dużych dawkach stwierdzono działanie toksyczne na nerki (martwicę brodawek nerkowych i uszkodzenie nabłonka cewek nerkowych bliższych lub całego nefronu). Kliniczne znaczenie tego odkrycia jest niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan
Glicyna
Powidon K25
Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetyloceluloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian
Hypromeloza
Otoczka:
Eudragit L 100
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Eudragit E.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierające po 50 i 100 tabletek.
Każdy blister zawiera 10 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2025