

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SALOFALK 250, 250 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera jako substancję czynną 250 mg mesalazyny, tj. kwasu 5-aminosalicylowego (*Mesalazinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu węglan bezwodny.

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> Ostre stany	<i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i>	
		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 250 mg	3 x 2 tabletki do 3 x 6 tabletek	3 x 2 tabletki do 3 x 4 tabletki	3 x 2 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.

Sposób podawania

Salofalk 250 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 250 był stosowany regularnie i konsekwentnie, zarówno podczas leczenia ostrych stanów zapalnych, jak i leczenia długotrwałego.

Lekarz określi czas trwania leczenia.

Ostre stany wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna wymagają zazwyczaj 8 do 12 tygodni 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).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na 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 wykonywać 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.

Produktu leczniczego Salofalk 250 nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. W razie pogorszenia się czynności nerek w okresie stosowania leku, należy podejrzewać wystąpienie działania nefrotoksycznego mesalazyny.

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

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

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy działań niepożądanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę, powinni rozpoczynać leczenie produktem Salofalk 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 250 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 krętniczno-kątniczej, ze względu na przyspieszony transport przez jelito, tabletki Salofalk 250 wydalone były z kałem w postaci nierozpuszczonej.

Jedna tabletkę leku Salofalk 250 mg zawiera 2,1 mmol (48 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i 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 jednoczesne 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 leku Salofalk 250 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 250 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 250 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

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

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania według klasyfikacji MedDRA	
	rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)	bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zaburzenia morfologii krwi (niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia, leukopenia i trombocytopenia)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	neuropatia obwodowa
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, wzdęcia, nudności i wymioty	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość na światło	łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka alergiczna, gorączka polekowa, zespół toczenia rumieniowatego, uogólnione zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia parametrów czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz i parametrów, wskazujących na cholestazę), zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		oligospermia (odwracalna)

Nadwrażliwość na światło

Cięższe 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, fax: 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.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 ważne jest, 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 250 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 250 w postaci tabletek dojelitowych po 250 mg

Dystrybucja

Badania z użyciem znakowanej substancji czynnej i nad właściwościami farmakokinetycznymi wykazały, że tabletki Salofalk 250 mg rozpuszczają się w jelicie krętym po około 3 – 4 godzinach, przy przyjmowaniu leku z posiłkiem testowym. Mediana czasu opróżniania żołądka wynosiła około 3 godziny. Po około 7 godzinach tabletki docierały do okrężnicy.

W badaniu z udziałem ochotników czas przechodzenia z dwunastnicy do jelita krętego określono na 3 godziny. Maksymalne stężenia kwasu 5-aminosalicylowego w jelicie krętym stwierdzono po 7 – 8 godzinach po przyjęciu tabletek z posiłkiem testowym. Około 75% dawki mesalazyny docierało do okrężnicy w postaci niezmetabolizowanej.

Wchłanianie

Uwalnianie mesalazyny z tabletek Salofalk 250 mg rozpoczyna się po fazie opóźnienia, trwającej od 3–4 godzin. Maksymalne stężenia leku w osoczu krwi występują po około 5 godzinach (kiedy tabletki znajdują 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 2 tabletki Salofalk 250 mg) wynoszą $2,1 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$ w odniesieniu do kwasu 5-acetylosalicylowego oraz $2,8 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$ w odniesieniu do jego metabolitu, N-Ac-5-ASA.

Eliminacja

Przy długotrwałym stosowaniu leku Salofalk 250 w postaci tabletek dojelitowych po 250 mg, przy dawkowaniu 3 razy po 500 mg mesalazyny na dobę, w stanie równowagi, ogólny wskaźnik wydalania mesalazyny i N-Ac-5-ASA z nerkami wynosi około 55% (wartość z okresu 24 godzin po przyjęciu ostatniej dawki leku). Mesalazyna w postaci niezmienionej stanowiła około 5%. Okres półtrwania fazy eliminacji wynosił 0,7 – 2,4 godzin (średnio $1,4 \pm 0,6$ godzin) przy przyjmowaniu mesalazyny w dawce 500 mg trzy razy na dobę.

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 bezwodny
Glicyna
Powidon K25
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian
Hypromeloza

Otoczka:

Eudragit L100

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 4000

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**

10.2017