

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Salofalk[®], 3 g, granule sa produženim oslobađanjem

INN: mesalazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica sadrži 3 g mesalazina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kesica sadrži 6,0 mg aspartama i 0,24 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule sa produženim oslobađanjem.

Okrugle ili duguljaste, zaobljene čestice, sivkasto-bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija akutnih epizoda i održavanje remisije blagog do umerenog ulceroznog kolitisa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasli i stariji pacijenti:

Za terapiju akutnih epizoda ulceroznog kolitisa:

Jednom dnevno, 1 kesica leka Salofalk od 3 g, u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta. Poželjno da se doza uzme ujutro.

Propisana dnevna doza se može uzeti i podeljena u tri pojedinačne doze (tri puta dnevno po 1 kesica leka Salofalk od 500 mg, ili tri puta dnevno po 1 kesica leka Salofalk od 1000 mg), ukoliko je takav način primene pogodniji za pacijenta.

Za održavanje remisije ulceroznog kolitisa:

Standardna terapija održavanja je tri puta dnevno (ujutro, u podne i uveče) po 500 mg mesalazina (ekvivalentno 1,5 g mesalazina dnevno).

Kod pacijenata za koje je poznato da postoji povećan rizik od recidiva zbog same bolesti ili usled poteškoća da uzimaju lek u tri doze tokom dana, doziranje se može prilagoditi na 3,0 g mesalazina dnevno u jednoj dozi, po mogućnosti ujutro.

Pedijatrijska populacija:

Podaci o efektima leka kod dece uzrasta od 6 do 18 godina su ograničeni.

Deca uzrasta od 6 godina i starija

Aktivna bolest: Doziranje treba odrediti prema individualnim potrebama pacijenta, započinjanjem terapije dozom od 30-50 mg/kg/dan, primenjene jednom dnevno, poželjno ujutru, ili u podeljenim dozama. Maksimalna doza je 75 mg/kg/dan. Ukupna doza ne sme biti veća od maksimalne doze za odrasle.

Održavanje remisije: Doziranje treba odrediti prema individualnim potrebama pacijenta, započinjanjem terapije dozom od 15-30 mg/kg/dan u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme biti veća od preporučene doze za odrasle.

Generalno, preporuka je da se deci telesne mase do 40 kg može dati polovina doze za odrasle, a deci preko 40 kg, normalna doza za odrasle.

*Zbog velikog sadržaja aktivne supstance, lek Salofalk, 3 g, granule sa produženim oslobađanjem nisu pogodne za decu telesne mase do 40 kg. Umesto toga koristiti lek Salofalk, 500 mg, granule sa produženim oslobađanjem ili lek Salofalk, 1000 mg, granule sa produženim oslobađanjem.

Način primene:

Sadržaj kesice leka Salofalk ne treba žvakati. Granule treba staviti na jezik i progutati, bez žvakanja, sa obilnom količinom tečnosti.

I u terapiji akutnih inflamatornih epizoda i u toku dugotrajne terapije, lek Salofalk treba uzimati redovno i dosledno, kako bi se postigao željeni terapijski efekat.

Lečenje akutnih epizoda ulceroznog kolitisa obično traje 8 nedelja. Dužinu primene leka određuje lekar.

4.3. Kontraindikacije

Lek Salofalk je kontraindikovane kod:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu, salicilate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- teških oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Laboratorijske analize krvi (diferencijalna krvna slika; parametri funkcije jetre kao sto su vrednosti ALT ili AST; koncentracija kreatinin u serumu) i urina (test trake) bi trebalo sprovesti pre i u toku terapije, prema proceni ordinirajućeg lekara. Kao smernica, preporučuje se da se kontrolne analize urade 14 dana nakon početka terapije, a potom dodatno 2-3 puta, u intervalima od po 4 nedelje.

Ukoliko su rezultati u granicama referentnih vrednosti, naredne kontrolne analize treba raditi na svaka 3 meseca. Ukoliko se pojave dodatni simptomi, ove analize treba sprovesti odmah.

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Mesalazin se ne sme koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Ukoliko se, u toku lečenja, funkcija bubrega pogorša, treba uzeti u obzir nefrotoksičnosti izazvanu mesalazinom. U tom slučaju primenu leka Salofalk, granule sa produženim oslobađanjem, treba odmah prekinuti.

Pri primeni mesalazina prijavljeni su slučajevi nefrolitijaze, uključujući kamence sa 100%-tnim sadržajem mesalazina. Preporučuje se odgovarajući unos tečnosti tokom terapije.

Mesalazin može uzrokovati promenu boje urina u crveno-smeđu nakon kontakta sa izbeljivačem natrijum hipohloritom (npr. u toaletima očišćenim natrijum hipohloritom koji se nalazi u određenim izbeljivačima).

Veoma retko su prijavljene ozbiljne krvne diskrazije pri primeni mesalazina. Ako se kod pacijenata pojavi neobjašnjivo krvarenje, modrice, purpura, anemija, povišena telesna temperatura ili faringolaringealni bol, potrebno je uraditi hematološke analize. Primenu leka Salofalk, granule sa produženim oslobađanjem treba prekinuti u slučaju suspektne ili potvrđene krvne diskrazije.

Retko su prijavljene reakcije srčane preosetljivosti izazvane mesalazinom (miokarditis i perikarditis). Primenu leka Salofalk, granule sa produženim oslobađanjem, u ovim slučajevima treba odmah prekinuti.

Pacijenti sa plućnim oboljenjima, posebno kod astme, treba da budu veoma pažljivo praćeni tokom terapije mesalazinom.

Teške kožne neželjene reakcije

Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane sa lečenjem mesalazinom.

Terapiju mesalazinom treba prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških reakcija kože, kao što su osip kože, lezije sluzokože ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

Kod pacijenata koji su primali mesalazin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (*pseudotumor cerebri*). Pacijente treba upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući jaku ili rekurentnu glavobolju, poremećaj vida ili tinitus. Ukoliko se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija, treba razmotriti prekid lečenja mesalazinom.

Pacijenti sa poznatom preosetljivošću na lekove koji sadrže sulfasalazin, treba da budu pod pažljivim medicinskim nadzorom pri započinjanju terapije mesalazinom. Ukoliko se pojave znaci akutne nepodnošljivosti, kao što su grčevi u abdomenu, akutni abdominalni bol, povišena telesna temperatura, jaka glavobolja i osip na koži, terapija se mora odmah prekinuti.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Salofalk sadrži aspartam.

Aspartam se hidrolizuje u gastrointestinalnom traktu nakon oralne primene. Jedan od glavnih proizvoda hidrolize je fenilalanin. Može biti štetan za pacijente sa fenilketonurijom (PKU).

Lek Salofalk sadrži saharozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije fruktoze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili insuficijencijom saharaza-izomaltaze ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kesici, tj. suštinski je „bez natrijum”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija mesalazina.

Pri primeni laktuloze ili sličnih preparata koji snižavaju pH vrednost fecesa, moguće je smanjeno oslobađanje mesalazina iz granula, usled smanjene pH vrednosti izazvane bakterijskim metabolizmom laktuloze.

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom, treba imati u vidu moguće povećanje mijelosupresivnih dejstava azatioprina, 6-merkaptopurina ili tiogvanina.

Postoje slabi dokazi da mesalazin može da smanji antikoagulantno dejstvo varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni mesalazina kod trudnica. Međutim, ograničeni podaci kod trudnica koje su lečene mesalazinom ukazuju da nisu primećena neželjena dejstva na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Za sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Prijavljen je jedan izolovan slučaj bubrežne insuficijencije kod novorođenčeta kada je majka, tokom trudnoće, dugotrajno primala velike doze mesalazina (2-4 g, oralno).

Studije na životinjama sa oralnom primenom mezalazina nisu pokazale nikakva direktna ili indirektna neželjena dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, rođenje ili postnatalni razvoj.

Lek Salofalk treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko potencijalna korist prevazilazi mogući rizik.

Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilna kiselina, i u manjoj meri i mesalazin, izlučuju se u majčino mleko. Dosadašnja iskustva sa primenom mesalazina u periodu dojenja su ograničena. Reakcije preosetljivosti kod odojčeta, kao što je dijareja, ne mogu se isključiti. Zbog toga, u periodu dojenja lek Salofalk treba primenjivati samo kada potencijalna korist prevazilazi mogući rizik. Ukoliko se kod odojčeta javi dijareja, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Mesalazin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Klasa sistema organa	MedDRA konvencija o učestalosti				
	Često ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Retko ($\geq 1/10000$ do < 1/1000)	Veoma retko (< 1/10000)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Promene krvne slike (aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija)	
Poremećaji imunskog sistema				Reakcije preosetljivosti kao što su alergijski egzantem, medikamentozna povišena telesna temperatura, <i>lupusu erythematosus</i> sindrom, pankolitis	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		Vrtoglavica	Periferna neuropatija	Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

					(videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji			Miokarditis, perikarditis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Alergijske i fibrozne reakcije na plućima (uključujući dispneu, kašalj, bronhospazam, alveolitis, plućna eozinofilija, infiltracija pluća, pneumonitis)	
Gastrointestinalni i poremećaji		Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, flatulencija, mučnina, povraćanje, akutni pankreatitis			
Hepatobilijarni poremećaji			Holestatski hepatitis	Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritis		Fotosenzitivnost	Alopecija	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Artralgija	Mialgija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Oštećenje funkcije bubrega, uključujući akutni i hronični intersticijalni nefritis i bubrežnu insuficijenciju	Nefrolitijaza*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Oligospermija (reverzibilna)	
Opšti poremećaji			Astenija, zamor		
Ispitivanja		Promene parametara funkcije jetre (povećanje			

		vrednosti transaminaze i holestatskih parametara), promene vrednosti enzima pankreasa (povećanje vrednosti lipaze i amilaze), povećan broj eozinofila			
--	--	---	--	--	--

* Za više informacija videti odeljak 4.4.

Teške neželjene reakcije kože (SCARs), uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), prijavljeni su u vezi sa primenom mesalazina (videti odeljak 4.4).

Fotosenzitivnost

Teške reakcije su prijavljene kod pacijenata sa postojećim oboljenjima kože kao što su atopijski dermatitis i atopijski ekcem.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoje retki podaci o predoziranju (npr. suicidalna namera velikim oralnim dozama mesalazina), koji ne ukazuju na renalnu ili hepatičnu toksičnost. Ne postoji specifični antidot i terapija koja se sprovodi je simptomatska i suportivna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidijaroici, intestinalni antiinflamatorni/antiinfektivni lekovi; aminosalicilna kiselina i slični preparati

ATC šifra: A07EC02

Mehanizam dejstva

Mehanizam antiinflamatornog dejstva nije poznat. Rezultati studija *in vitro* ukazuju da inhibicija lipoksigenaze može imati ulogu u tome.

Pokazan je i uticaj na koncentraciju prostaglandina u intestinalnoj mukozi. Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina/5-ASA), može, takođe, da deluje i kao hvatač slobodnih radikala poreklom od reaktivnih jedinjenja kiseonika.

Farmakodinamsko dejstvo

Mesalazin, primenjen oralno, uglavnom deluje lokalno iz intestinalnog lumena na intestinalnu mukozu i submukozno tkivo. Zato je važno da je mesalazin dostupan u područjima inflamacije. Sistemska bioraspoloživost/koncentracija mesalazina u plazmi nisu relevantne za terapijsku efikasnost, već pre predstavljaju faktore bezbednosti leka. Da bi se ovo obezbedilo, kod leka Salofalk, granule sa produženim oslobađanjem su otporne na dejstvo želudačnih sokova i oslobađaju mesalazin u zavisnosti od pH vrednosti sredine, što je postignuto Eudragit L omotačem, dok je produženo trajanje oslobađanja postignuto pomoću matriks strukture granula.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšti aspekti mesalazina:

Resorpcija:

Resorpcija mezasalazina je najveća u proksimalnim delovima creva, a najmanja u distalnim delovima creva.

Biotransformacija:

Mesalazin se metaboliše presistemički, u intestinalnoj mukози i jetri, do farmakološki inaktivne N-acetil-5-aminosalicilne kiseline (N-Ac-5-ASA). Izgleda da je acetilacija nezavisna od acetilatorskog fenotipa pacijenta. Izvesna količina se acetiluje i delovanjem bakterija u kolonu. Vezivanje mesalazina i N-Ac-5-ASA za proteine iznosi 43%, odnosno 78%.

Eliminacija:

Mesalazin i njegov metabolit N-Ac-5-ASA se eliminišu fecesom (najveći deo), preko bubrega (količina varira između 20 i 50%, u zavisnosti od načina primene, farmaceutskog oblika i načina oslobađanja mesalazina) i preko žuči (manji deo). Putem bubrega se uglavnom izlučuje u obliku N-Ac-5-ASA. Otprilike 1% ukupne oralno primenjene doze se izlučuje u majčino mleko, uglavnom kao N-Ac-5-ASA.

Specifični aspekti leka Salofalk, granule sa produženim oslobađanjem:

Distribucija:

S obzirom na veličinu granula od oko 1 mm, prelazak iz želuca u tanko crevo je brz.

Kombinovana farmakoscintigrafska/farmakokinetička studija je pokazala da supstanca dospeva do ileocekalne regije za približno 3 sata, a do ascendentnog kolona za približno 4 sata. Ukupno vreme prolaza kroz debelo crevo iznosi otprilike 20 sati. Procenjeno je da je približno 80% oralno primenjene doze raspoloživo u kolonu, sigmoidnom kolonu i rektumu.

Resorpcija:

Oslobađanje mesalazina iz leka Salofalk počinje nakon faze odlaganja (*lag faze*) od otprilike 2-3 sata, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za otprilike 4-5 sati. Procenjeno je da sistemska bioraspoloživost mesalazina, nakon oralne primene, iznosi otprilike 15-25%.

Prisustvo hrane odlaže resorpciju za 1 do 2 sata, ali ne utiče na brzinu i obim resorpcije.

Eliminacija:

Izračunato je da, pri primeni 3 x 500 mg mesalazina dnevno, ukupna bubrežna eliminacija mesalazina i N-Ac-5-ASA u stanju ravnoteže iznosi otprilike 25%. Nemetabolisani izlučeni deo mesalazina bio je manje od 1% oralne doze. Terminalno poluvreme eliminacije zabeleženo nakon primene pojedinačne doze od 3 x 500 mg ili 3 x 1000 mg Salofalk granula sa produženim oslobađanjem je iznosilo 10,5 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti, karcinogenosti (pacov) ili reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Renalna toksičnost (renalna papilarna nekroza i oštećenje epitela proksimalnih izuvijanih tubula ili celog nefrona) je primećena u studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama sa velikim oralnim dozama mesalazina. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Aspartam (E 951);
Karmeloza-natrijum;
Celuloza, mikrokristalna;
Limunska kiselina;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Hipromeloza;
Magnezijum-stearat;
Metakrilna kiselina – metil metakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit L 100);
Eudragit NE 40D (koji sadrži 2% nonoksinola);
Povidon K 25;
Simetikon;
Metilceluloza;
Sorbinska kiselina;
Talk;
Titan-dioksid (E 171);
Trietilcitrat;
Aroma vanile (sadrži saharozu).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je kesica od poliester (PETP)/aluminijum (ALU)/polietilen (LDPE)-folije koja sadrži 5,58 g granula (3 g mesalazina).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 60 kesica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EWOPHARMA D.O.O. BEOGRAD
Borisavljevićeva 78
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461378 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.