

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține mesalazină 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate cu suprafață netedă, de culoare slab gălbuie până la ocră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Colita ulcerosă: atât în tratamentul episoadelor acute cât și pentru profilaxia recurențelor.

Boala Crohn: pentru tratamentul episoadelor acute.

4.2 Doze și mod de administrareAdulți și vârstnici:

În funcție de cerințele clinice ale fiecărui caz în parte sunt recomandate următoarele doze zilnice:

	Boală Crohn	Colită ulcerosă	
	Episod acut	Episod acut	Tratament profilactic/tratament pe termen lung
Mesalazină (substanța activă)	1,5 g-4,5 g	1,5 g-3,0 g	1,5 g
Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente	3 x 1 până la 3 x 3	3 x 1 până la 3 x 2	3 x 1

Copii:

Există date limitate privind eficacitatea Salofalk la copii (6-18 ani).

Copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți:

Episoade acute

Doza de inițiere este de 30-50 mg mesalazină/kg și zi, divizată în 3 prize; apoi dozele trebuie ajustate individual.

Doza maximă: 75 mg/kg și zi. Doza recomandată nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată la adulți.

Pentru tratament profilactic (colită ulceroasă):

După doze de inițiere de 15-30 mg mesalazină/kg și zi administrate în 2-3 prize, ajustarea dozelor trebuie făcută individual.

Doza recomandată nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată la adulți.

În general, copiii cu greutatea corporală până la 40 de kg trebuie să li se administreze jumătate din doza adultului, iar copiii cu greutatea corporală peste 40 de kg trebuie să li se administreze doza normală a adultului.

Pentru toți pacienții

Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente trebuie administrat dimineața, la prânz și seara, cu o oră înainte de masă. Comprimatele gastrorezistente trebuie înghițite întregi, nemestecate, cu o cantitate suficientă de lichid.

Tratamentul cu Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente trebuie administrat în mod regulat și consecvent, atât în timpul fazei inflamatorii acute cât și în tratamentul pe termen lung, deoarece numai în acest mod vindecarea poate fi obținută cu succes.

Durata tratamentului este stabilită de medic.

Un episod acut al colitei ulceroase sau al bolii Crohn se remite, de obicei, după 8-12 săptămâni de tratament.

Pentru profilaxia colitei ulceroase, doza poate fi de obicei redusă la 1,5 g mesalazină pe zi (pentru adulți și adolescenți cu greutatea peste 40 kg) și la 0,75 mg mesalazină pe zi (copii).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, salicilați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; Insuficiență hepatică sau renală severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea biologică (hemoleucograma cu formulă leucocitară, ALAT, ASAT, creatinina serică) și testele de urină (teste rapide) vor fi efectuate înainte de începerea tratamentului și pe parcursul acestuia, ori de câte ori consideră necesar clinicianul. Se recomandă efectuarea acestor teste la 14 zile de la debutul tratamentului și apoi 2-3 teste la intervale de 4 săptămâni. Dacă totul decurge normal, testele pot fi efectuate ulterior la intervale de 3 luni. În cazul în care apar modificări sau simptome, acestea vor fi repetate imediat.

Se recomandă precauție la pacienții cu funcție hepatică afectată.

Salofalk nu trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală. În cazul în care, pe durata tratamentului apare deteriorarea funcției renale, trebuie avut în vedere că aceasta poate fi indusă de mesalazină.

Au fost raportate cazuri de nefrolitiază la utilizarea mesalazinei, inclusiv calculi cu un conținut de mesalazină în proporție de 100%. Se recomandă asigurarea unui aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.

Pacienții cu afecțiuni respiratorii, în special cei cu astm bronșic, trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului cu Salofalk comprimate gastrorezistente

Reacții adverse cutanate severe

În asociere cu tratamentul cu mesalazină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET).

Tratamentul cu mesalazină trebuie întrerupt la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Pacienții cu antecedente de reacții adverse la medicamentele care conțin sulfasalazină trebuie să fie atent monitorizați pe durata tratamentului cu Salofalk comprimate gastrorezistente. În cazul în care apar reacții de intoleranță acută precum crampe abdominale, durere abdominală acută, febră, cefalee puternică și erupții cutanate, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

În cazuri rare, pacienții cu rezecții ale colonului sau cei cu intervenții chirurgicale în regiunea valvei ileo-cecale, s-a observat că Salofalk comprimate se pot elimina nedizolvate prin scaun, datorită unui tranzit intestinal rapid.

Acest medicament conține 49 mg sodiu pe comprimat, echivalent cu 2,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu. Doza zilnică maximă a acestui medicament este echivalentă cu 22% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu. Salofalk 500 mg comprimate este considerat a avea un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special la persoanele cu o dietă cu conținut scăzut de sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

La pacienții care sunt tratați concomitent cu azatioprină, 6-mercaptopurină sau tioguanină trebuie avută în vedere posibila amplificare a efectelor mielosupresive ale azatioprinei, 6-mercaptopurinei sau tioguaninei.

Există dovezi reduse că mesalazina ar putea reduce efectul anticoagulant al warfarinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente la femeile gravide. Cu toate acestea, datele de la un număr limitat de gravide tratate nu indică efecte negative ale mesalazinei asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Până acum nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. A fost raportat un singur caz izolat de insuficiență renală la un nou-născut al unei femei tratate pe termen lung cu doză mare de mesalazină în timpul sarcinii (2-4 g/zi, pe cale orală).

Studiile la animale cărora li s-a administrat mesalazină pe cale orală nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra gestației, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Alăptarea

Acidul N-acetil-5aminosalicilic și, într-o măsură mai redusă mesalazina sunt eliminate în laptele matern. Până acum este disponibilă doar o experiență limitată în timpul alăptării. Reacțiile de hipersensibilitate, cum ar fi diareea la sugari, nu pot fi excluse. De aceea, Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente trebuie folosit în timpul alăptării doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial. Dacă sugarul prezintă diaree, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența conform convenției MedDRA				
	Frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$, necunoscute)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice				Modificări ale numărului de elemente figurate sanguine (anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie).	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Amețeli	Neuropatie periferică	
Tulburări cardiace			Miocardită, pericardită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Reacții alergice și fibrotice pulmonare (inclusiv dispnee, bronhospasm, tuse, alveolită, eozinofilie pulmonară, infiltrate	

				pulmonare, pneumonită)	
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, greață, vărsătură, pancreatită acută			
Tulburări renale și ale căilor urinare				Disfuncție renală, inclusiv nefrită interstițială acută și cronică și insuficiență renală.	Nefrolitiază*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Fotosensibilitate	Alopecie	Sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralгии	Mialгии	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate, cum sunt exantem, febră medicamentoasă, sindrom tip lupus eritematos, pancolită	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită colestatică	Hepatită	
Tulburări ale sistemului de reproducere				Oligospermie (reversibilă)	
Tulburări generale			Astenie, fatigabilitate		
Investigații diagnostice		Modificarea parametrilor funcției hepatice (creșterea nivelului transaminazelor și a			

		parametrilor de colestază), modificarea enzimelor pancreatice (creșterea nivelului lipazei și amilazei), creșterea numărului de eozinofile			
--	--	---	--	--	--

* Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4

Fotosensibilitate

S-au raportat reacții mai severe la pacienții cu afecțiuni cutanate preexistente, cum ar fi dermatită atopică și eczemă atopică.

În asociere cu tratamentul cu mesalazină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt rare datele referitoare la supradozaj (de exemplu, intenția de suicid cu doze înalte de mesalazină administrate oral) și care nu indică toxicitate renală sau hepatică. Nu se cunosc antidoturi specifice, iar tratamentul este simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, acid aminosalicilic și similare; codul ATC: A07EC02

Mecanismul efectului antiinflamator al mesalazinei este necunoscut. Studiile *in vitro* au demonstrat că inhibarea lipoxigenazei poate avea un rol important în acest proces.

În plus, a fost demonstrat un efect asupra cantității de prostaglandine din mucoasa intestinală. Mesalazina (acidul 5-aminosalicilic/5-ASA) poate de asemenea funcționa ca un epurator al radicalilor liberi de oxygen.

Când ajunge în lumenul intestinal, mesalazina administrată oral are efecte locale extinse asupra mucoasei intestinale și țesutului submucos. De aceea, este important că mesalazina este disponibilă în zonele

intestinale inflamate. Prin urmare, biodisponibilitatea sistemică/concentrațiile plasmatice de mesalazină nu au relevanță pentru eficacitatea terapeutică, dar permit o evaluare a siguranței. În scopul îndeplinirii acestor criterii, Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente este acoperit cu Eudragit L; astfel ele sunt gastrorezistente și eliberarea mesalazinei este dependentă de pH.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aspecte generale ale mesalazinei:

Absorbție

Cea mai mare absorbție a mesalazinei are loc în regiunile proximale ale intestinului, iar cea mai scăzută, în regiunile distale ale intestinului.

Metabolizare

Mesalazina este metabolizată presistemic, atât în mucoasa intestinală cât și în ficat, la acidul N-acetil-5-aminosalicilic (N-Ac-5-ASA), inactiv farmacologic. Acetilarea pare să fie independentă de fenotipul acetilator al pacientului. O parte de mesalazină este de asemenea acetalată de bacteriile din intestinul gros. 43% din mesalazină și 78% din acidul N-acetil-5-aminosalicilic este legată de proteinele plasmatice.

Eliminare

Mesalazina și metabolitul său acidul N-acetil-5-aminosalicilic sunt eliminați în materiile fecale (cea mai mare proporție), pe cale renală (cantitatea variază între 20% și 50%, în funcție de metoda de administrare, tipul formei farmaceutice și de modul asociat de eliberare a mesalazinei) și prin bilă (o proporție mică). Eliminarea renală are loc în special sub formă de acid N-acetil-5-aminosalicilic. Aproximativ 1% din mesalazina administrată oral se elimină în laptele uman, în special sub formă de acid N-acetil-5-aminosalicilic.

Aspecte specifice pentru Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente:

Distribuție

Un studiu combinat farmacosintigrafic/farmacocinetic a demonstrat că Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente ajunge în regiunea ileocecală după aproximativ 3-4 ore și ajunge în porțiunea ascendentă a colonului în aproximativ 4-5 ore. Timpul total al tranzitului prin colon este de aproximativ 17 ore.

Absorbție

Eliberarea mesalazinei din Salofalk 500 mg comprimate gastrorezistente începe după o etapă de întârziere de aproximativ 3-4 ore. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute după aproximativ 5 ore (în regiunea ileocecală), iar la de 3 ori câte 500 mg mesalazină pe zi, valorile medii ale concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale mesalazinei și ale metabolitului acid N-acetil-5-aminosalicilic sunt de $3,0 \pm 1,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru mesalazină și, respectiv, $3,4 \pm 1,6$ $\mu\text{g/ml}$ pentru metabolitului acid N-acetil-5-aminosalicilic.

Eliminare

Rata totală a eliminării renale de mesalazină și acid N-acetil-5-aminosalicilic după 24 de ore de la administrarea de doze multiple (de 3 ori câte un comprimat gastrorezistent Salofalk 500 mg, timp de 2 zile; un comprimat gastrorezistent în a treia zi = ziua de examinare) a fost de aproximativ 60%. Fracția de mesalazină nemetabolizată după administrare orală a fost de aproximativ 10%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Toxicitatea renală (necroză papilară renală și leziuni ale epiteliului tubului contort proximal sau al întregului nefron) a fost observată în studiile de toxicitate după administrarea repetată a dozelor orale foarte mari de mesalazină. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este clară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Carbonat de sodiu

Glicină

Povidonă K 25

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearat de calciu

Film

Hipromeloză

Copolimer acid metacrilic/metacrilat de metil (1:1)

tip A (Eudragit L 100)

Macrogol 6000

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer galben (E 172)

Copolimer metacrilat butilat bazic (Eudragit E)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C...în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente

Cutie cu 10 blistere PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germania
Tel.: + 49 (0)761 1514-0
Fax: + 49 (0)761 1514-321
E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11533/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.