# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. Názov lieku**

**Salofalk 500 mg gastrorezistentný granulát s predĺženým uvoľňovaním**

**Salofalk 1000 mg gastrorezistentný granulát s predĺženým uvoľňovaním**

**Salofalk 1,5 g gastrorezistentný granulát s predĺženým uvoľňovaním**

**Salofalk 3 g gastrorezistentný granulát s predĺženým uvoľňovaním**

**2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jedno vrecko Salofalku 500 mg granulátu obsahuje 500 mg mesalazínu.

Jedno vrecko Salofalku 1000 mg granulátu obsahuje 1000 mg mesalazínu.

Jedno vrecko Salofalku 1,5 g granulátu obsahuje 1,5 g mesalazínu.

Jedno vrecko Salofalku 3 g granulátu obsahuje 3 g mesalazínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedno vrecko Salofalku 500 mg granulátu obsahuje 1,0 mg aspartámu a 0,02mg sachrózy.

Jedno vrecko Salofalku 1000 mg granulátu obsahuje 2,0 mg aspartámu a 0,04mg sacharózy.

Jedno vrecko Salofalku 1,5 g granulátu obsahuje 3,0 mg aspartámu a 0,06mg sacharózy.

Jedno vrecko Salofalku 3 g granulátu obsahuje 6,0 mg aspartámu a 0,12mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

**3. Lieková forma**

Gastrorezistentný granulát s predĺženým uvoľňovaním.

Sivobiele granuly tyčinkovitého alebo guľatého tvaru.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba akútnych epizód a udržanie remisie ulceróznej kolitídy.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

*Dospelí a starší pacienti*

Liečba akútnych epizód ulceróznej kolitídy:

V závislosti od individuálneho klinického stavu pacienta jedenkrát denne 1 vrecko Salofalku 3 g granulátu, prípadne 1 alebo 2 vrecúška Salofalku 1,5g granulátu, alebo 3 vrecúška Salofalku 1000 mg granulátu alebo 3 vrecúška Salofalku 500 mg granulátu ( čo zodpovedá 1,5 g – 3 g mesalazínu denne). Liek sa má užívať ráno.

Ak to pacientovi viac vyhovuje, môže užiť predpísanú dennú dávku rozdelenú na tri jednotlivé dávky počas dňa (trikrát denne 1 vrecko Salofalku 500 mg granulátu alebo trikrát denne 1 vrecko Salofalku 1000 mg granulátu.

Udržanie remisie ulceróznej kolitídy:

Štandardná liečba je 0,5 g mesalazínu trikrát denne (ráno, na obed a večer), čo predstavuje celkovú dávku 1,5 g mesalazínu na deň.

U pacientov so zvýšeným rizikom opätovného zhoršenia zdravotného stavu alebo pacientov, ktorí majú problémy dodržiavať dávkovanie trikrát denne, je možné zmeniť dávkovanie na jednu dávku 3,0 g mesalazínu podanú prednostne ráno.

Pediatrická populácia:

Účinok na deti (vek 6 – 18 rokov) nie je dostatočne zdokumentovaný.

Deti vo veku 6 rokov a staršie:

V závislosti od individuálneho klinického stavu sa užíva počas **akútneho štádia** na začiatku 30-50 mg mesalazínu na kg telesnej hmotnosti denne, najlepšie ráno alebo v rozdelených dávkach. Maximálna dávka: 75 mg/kg/deň. Celková dávka mesalazínu nesmie presiahnuť odporúčanú dávku pre dospelých.

V závislosti od individuálneho klinického stavu sa na **udržanie remisie** užíva na začiatku 15-30 mg mesalazínu na kg telesnej hmotnosti denne, v rozdelených dávkach. Celková dávka mesalazínu nesmie presiahnuť odporúčanú dávku pre dospelých.

Vo všeobecnosti užívajú deti s telesnou hmotnosťou do 40 kg polovičnú dávku z dávky u dospelého a deti nad 40 kg môžu užívať normálnu dávku ako u dospelých.

Spôsob podávania:

Granulát vo vrecúšku sa nemá žuvať. Granulát sa má položiť na jazyk a prehltnúť, bez žuvania a zapiť dostatočným množstvom vody.

Liečba akútnych zápalových epizód a dlhodobá liečba musia byť vykonávané pravidelne a dôsledne, pretože iba týmto spôsobom môže byť dosiahnuté úspešné uzdravenie.

O dĺžke liečby rozhoduje ošetrujúci lekár.

**4.3 Kontraindikácie**

Salofalk granulát sa nesmie používať pri:

* precitlivenosti na účinnú látku, na salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
* ťažkých poruchách funkcie pečene a obličiek;

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Podľa zváženia ošetrujúceho lekára sa majú urobiť pred liečbou a počas liečby vyšetrenia krvi (diferenciálny krvný obraz; pečeňové funkcie ako ALT alebo AST; sérový kreatinín) a moču (testovacie prúžky / sediment). Kontrolné vyšetrenia sa odporúčajú urobiť 14 dní po začatí liečby, potom ešte 2-krát až 3-krát v intervaloch 4 týždne.

Pri normálnych nálezoch sú potrebné ďalšie kontrolné vyšetrenia raz za štvrť roka, pri výskyte ďalších chorobných príznakov okamžite.

Opatrnosť je nutná u pacientov s pečeňovou dysfunkciou.

Salofalk granulát nemajú užívať pacienti s renálnou dysfunkciou. U pacientov, u ktorých sa počas liečby objaví renálna dysfunkcia, môže ísť o nefrotoxicitu spôsobenú mesalazínom.

Pri poruchách funkcie pľúc, najmä pri bronchiálnej astme, je v priebehu užívania Salofalk granulátu potrebné dôsledné sledovanie.

U pacientov so známou precitlivenosťou na lieky s obsahom sulfasalazínu sa má liečba Salofalk granulátom začať len pod prísnym lekárskym dozorom. Pri výskyte akútnych prejavov intolerancie, napríklad brušných kŕčov, akútnych bolestí brucha, horúčky, úporných bolestí hlavy a kožných vyrážok, sa musí liečba okamžite prerušiť.

U pacientov trpiacich fenylketonúriou treba vziať do úvahy, že Salofalk granulát obsahuje aspartám ako sladidlo v množstve zodpovedajúcom 0,56 mg (Salofalk 500 mg granulát), 1,12 mg (Salofalk 1000 mg granulát), 1,68 mg (Salofalk 500 mg granulát) a 3,36 mg (Salofalk 3 g granulát) fenylalanínu.

Salofalk granulát obsahuje sachrózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli vykonané špecifické štúdie interakcií.

* Laktulóza alebo podobné prípravky, ktoré znižujú pH stolice:

Môže dôjsť k zníženému uvoľňovaniu mesalazínu z granulátu v závislosti od zníženého pH, ktoré môže byť znížené v dôsledku mikrobiálneho metabolizmu laktulózy.

U pacientov, ktorí sú súbežne liečení azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom, je potrebné počítať s možným zvýšením myelosupresívneho účinku azatioprínu, 6-merkaptopurínu alebo tioguanínu.

Mesalazín môže znížiť antikoagulačný účinok warfarínu.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

*Gravidita*

O užívaní Salofalk granulátu u tehotných žien nie sú dostatočné údaje. U limitovaného počtu tehotných žien, ktoré boli liečené mesalazínom, neboli pozorované žiadne negatívne účinky na priebeh tehotenstva alebo na zdravie plodu a novorodenca. Žiadne relevantné epidemiologické údaje nie sú momentálne dostupné. Objavil sa jeden izolovaný prípad renálneho zlyhania u novorodenca ženy, ktorá počas tehotenstva užívala dlhodobo vysoké dávky mesalazínu (2-4 g/deň p.o.).

Štúdie na zvieratách po perorálnom podaní mesalazínu nepreukázali žiadne priame alebo nepriame negatívne účinky na tehotenstvo, embryonálny vývoj, vývoj plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj novorodenca.

Napriek tomu sa v tehotenstve má Salofalk granulát používať iba v prípade, ak prínos významne preváži možné riziko.

*Laktácia*

N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina a malé množstvo mesalazínu prechádza do materského mlieka. Zatiaľ chýbajú dostatočné skúsenosti s užívaním lieku počas dojčenia. Nemožno vylúčiť prejavy hypersenzitivity u dieťaťa, ako je napríklad hnačka. Salofalk granulát sa má užívať počas dojčenia iba v prípade, ak prínos významne preváži možné riziko. Ak sa u dojčeného dieťaťa objaví hnačka, má sa dojčenie ukončiť.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Salofalk granulát nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Trieda orgánových systémov* | *frekvencia podľa konvencií MedDRA* | |
|  | *zriedkavé*  *(≥ 1/10 000 až 1/1 000)* | *veľmi zriedkavé*  *(< 1/ 10 000)* |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  | Zmeny v počte krviniek (aplastická anémia, agranulocytóza, pancytopénia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia) |
| Poruchy nervového systému | Bolesti hlavy, závraty | periférna neuropatia |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Zápal srdcového svalu  Zápal osrdcovníka |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Alergická a fibrotická pľúcna reakcia (vrátane dýchavičnosti, kašľu, bronchospazmu, alveolitídy, pľúcnej eozinofílie, pľúcnej infiltrácie, zápalu pľúc). |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Bolesti brucha, hnačka, plynatosť, napínanie na vracanie, vracanie | Akútna pankreatitída |
| Poruchy obličiek a močovej sústavy |  | Porucha činnosti obličiek vrátane akútnej a chronickej intersticiálnej nefritídy a renálnej insuficiencie |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | alopécia |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  | artralgia, myalgia |
| Poruchy imunitného systému |  | Hypersenzitívne reakcie ako sú alergické vyrážky, lieková horúčka, systémový lupus erythematosus, pankolitída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  | Zmeny vo funkcii pečene (zvýšenie hodnôt transamináz, parametrov cholestázy), hepatitída, cholestatická hepatitída |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov |  | Oligospermia (reverzibilná) |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie:

Hlásenie podozrení na nažiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Údaje o predávkovaní sú zriedkavé (napríklad možné samovražedné správanie pri vysokých perorálnych dávkach mesalazínu), a z nich nie je možné naznačovať renálnu a hepatickú toxicitu. Neexistuje špecifické antidotum a liečba je symptomatická a podporná.

**5. Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Črevné protizápalové liečivá; Kyselina aminosalicylová a príbuzné liečivá

## ATC kód: A07EC02

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku mesalazínu nie je ešte celkom objasnený. Výsledky štúdie *in vitro* ukázali, že mechanizmus inhibície lipooxygenázy môže byť významným faktorom účinku.

Bol preukázaný tiež vplyv na obsah prostaglandínov v intestinálnej mukóze. Mesalazín (5-aminosalicylová kyselina / 5-ASA) tiež pôsobí ako zachytávač radikálov reaktívnych zlúčenín kyslíka.

Farmakodynamika

Perorálne podaný mesalazín má predovšetkým lokálny účinok na intestinálnej mukóze a v podslizničnom tkanive z luminálnej strany čreva. Preto je dôležité, aby bol mesalazín dostupný v zapálených miestach tráviaceho traktu. Systémová dostupnosť a jeho plazmatická koncentrácia preto nie sú relevantné pre terapeutický účinok, ale majú význam pri posúdení bezpečnosti. Pre splnenie týchto kritérií sú granuly Salofalk granulátu obalené vrstvou Eudragitu L, ktorá zabezpečuje odolnosť voči žalúdočnej kyseline a uvoľňovanie mesalazínu spôsobom  závislým od pH, a predĺžené uvoľňovanie je spôsobené štruktúrou matrixu granuly.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Všeobecné vlastnosti mesalazínu:

##### Absorpcia

Absorpcia mesalazínu je najvyššia v proximálnych častiach a najnižšia v distálnych častiach čreva.

##### Biotransformácia

Mesalazín sa metabolizuje pred vstupom do krvného obehu v intestinálnej mukóze a v pečeni na farmakologicky neaktívnu N-acetyl-5-aminosalicylovú kyselinu (N-Ac-5-ASA). Acetylácia je pravdepodobne nezávislá od acetylátorového fenotypu pacienta. Časť mesalazínu sa acetyluje baktériami v hrubom čreve. 43 % mesalazínu a 78 % N-Ac-5-ASA sa viaže na sérové bielkoviny.

*Eliminácia*

Mesalazín a jeho metabolit N-Ac-5-ASA sa vylučujú stolicou (hlavná časť), močom (množstvo kolíše medzi 20 a 50 % v závislosti od spôsobu podania, liekovej formy a  spôsobu vylučovania mesalazínu) a žlčovými cestami (malá časť). Močom sa vylučuje predovšetkým vo forme N-Ac-5-ASA. Približne 1 % perorálne podaného mesalazínu prechádza do materského mlieka, prevažne ako N-Ac-5-ASA.

###### Špecifické vlastnosti lieku Salofalk granulát

*Distribúcia*

Pretože veľkosť granúl je približne 1 mm, premiestňovanie granúl zo žalúdka do tenkého čreva je rýchle.

Kombinovaná farmakoscintigrafická/farmakokinetická štúdia na pacientoch ukázala, že granuly dosiahnu ileocekálnu oblasť približne po 3 hodinách a colon ascendens dosiahnu približne po 4 hodinách. Celkový čas prechodu tráviacim systémom je cca 20 hodín. Predpokladá sa, že približne 80 % podanej perorálnej dávky je dostupné v hrubom čreve, v esovitej časti hrubého čreva a konečníku.

*Absorpcia*

Uvoľňovanie mesalazínu zo Salofalk granulátu začína po lag-fáze, ktorá trvá približne 2-3 hodiny. Maximálne plazmatické koncentrácie dosiahne po asi 4-5 hodinách. Systémová biodostupnosť mesalazínu po perorálnom podaní je približne 15-25 %.

Príjem potravy spomalí absorpciu o 1 až 2 hodiny, ale nemá vplyv na intenzitu a rozsah absorpcie.

*Eliminácia*

Renálna rýchlosť eliminácie pre mesalazín a N-Ac-5-ASA po podaní dávky 3 x 500 mg mesalazínu denne bola pri rovnovážnych podmienkach približne 25 %. Nezmetabolizovaný vylúčený mesalazín po perorálnom podaní tvoril menej než 1 %. Polčas eliminácie v tejto štúdii bol 4,4 hodín.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogenity (potkan) alebo reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Renálna toxicita (renálna nekróza a poškodenie epitelu proximálnych tubulov alebo celých nefrónov) bola pozorovaná v štúdiách na toxicitu po opakovanom podaní vysokých dávok mesalazínu p.o. Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

aspartám (E 951)

sodná soľ karmelózy

mikrokryštalická celulóza

kyselina citrónová bezvodná (na úpravu pH)

hypromelóza

magnéziumstearát

kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetakrylátu (1:1) (Eudragit L 100)

metylcelulóza

polyakrylátová disperzia 40 % (Eudragit NE 40 D obsahujúci 2 % Nonoxynol 100)

povidón K 25

bezvodý koloidný oxid kremičitý

simetikón

kyselina sorbová

mastenec

oxid titaničitý (E 171)

trietylcitrát

aróma vanilkového krému (obsahuje sacharózu)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Vrecko: fólia PES/Al/PE.

Jedno vrecko Salofalku 500 mg granulátu obsahuje 0,93 g granulátu.

Jedno vrecko Salofalku 1000 mg granulátu obsahuje 1,86 g granulátu.

Jedno vrecko Salofalku 1,5 g granulátu obsahuje 2,79 g granulátu.

Jedno vrecko Salofalku 3 g granulátu obsahuje 5,58 g granulátu.

Veľkosť balenia:

Salofalk 500 mg granulát: 50, 100 a 300 vreciek

Salofalk 1000 mg granulát: 20, 50, 60, 100 a 150 vreciek

Salofalk 1,5 g granulát: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 a 150 vreciek

Salofalk 3 g granulát: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 vreciek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6  Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

791 08 Freiburg

Nemecko

**8. Registračné číslo**

Salofalk 500 mg granulát: 29/0381/13-S

Salofalk 1000 mg granulát: 29/0382/13-S

Salofalk 1,5 g granulát: 29/0383/13-S

Salofalk 3 g granulát: 29/0384/13-S

**9. Dátum prvej registrácie / predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 08.10.2013

Dátum posledného predĺženia:

**10. Dátum revízie textu**

August 2014