

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Salaza, 500 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa Salaza zawiera 500 mg mesalazyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka dojelitowa zawiera 2,13 mmol sodu (49 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Podłużne tabletki o długości 17,9 mm i średnicy 8,3 mm, z jednorodną powłóczką w kolorze pomarańczowym odporną na działanie kwasu żołądkowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Salaza jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu ostrej fazy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym,
- leczeniu podtrzymującym remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W trakcie fazy ostrej zapalenia oraz w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjent musi dokładnie przestrzegać schematu leczenia ustalonego przez lekarza, aby uzyskać zamierzony skutek terapeutyczny.

Dorośli

Dawkę należy dostosować według reakcji pacjenta na leczenie. Zaleca się następujące dawkowanie:

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (faza ostra): 1,5–4 g mesalazyny na dobę, raz na dobę lub w dawkach podzielonych. Dawkę 4 g zaleca się w przypadku pacjentów, którzy nie reagują na niższe dawki mesalazyny. Skutek leczenia należy oceniać po upływie 8 tygodni od jego rozpoczęcia.
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (leczenie podtrzymujące): 1,5–3 g mesalazyny na dobę, raz na dobę lub w dawkach podzielonych. Dawkę 3 g zaleca się w przypadku pacjentów, którzy nie reagują na mniejsze dawki mesalazyny oraz pacjentów, którzy wymagali zastosowania większej dawki podczas ostrej fazy choroby.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań. W przypadku osób w podeszłym wieku produkt leczniczy Salaza należy stosować ostrożnie oraz zawsze wyłącznie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mesalazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować przed posiłkami i połykać w całości, popijając płynem.

Tabletki dojelitowe produktu leczniczego Salaza składają się z rdzenia zawierającego mesalazynę i obojętnej otoczki. Zmodyfikowane uwalnianie mesalazyny zależy od nienaruszonej otoczki. Z tego powodu tabletek nie należy dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istniejąca wcześniej nadwrażliwość na kwas salicylowy i jego pochodne
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek
- Skaza krwotoczna

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek. Ponieważ mesalazyna, znana również jak kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), jest eliminowana głównie na drodze acetylacji i następującego po niej wydalenia z moczem, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy uważnie monitorować, zaleca się więc wykonać badania czynności wątroby i nerek przed włączeniem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia. Leczenie produktem leczniczym Salaza należy niezwłocznie przerwać w razie uzyskania dowodów świadczących o pogorszeniu czynności nerek. W przypadku pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpią zaburzenia czynności nerek, należy podejrzewać działanie toksyczne mesalazyny na nerki.
- 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.
- Istnieją doniesienia o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zawierające mesalazynę. Czynność nerek należy oceniać przed leczeniem i w czasie jego trwania zgodnie z kryteriami medycznymi. Zaleca się zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Salaza pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
- Pacjentów z wywiadem wskazującym na nadwrażliwość na sulfasalazynę należy poddawać uważnemu nadzorowi medycznemu; w razie wystąpienia ostrych reakcji nietolerancji, takich jak skurcze w obrębie jamy brzusznej, ostry ból brzucha, gorączka, silny ból głowy oraz wysypki, należy niezwłocznie przerwać leczenie.
- Pacjentów z chorobami płuc, szczególnie astmą, należy uważnie monitorować w trakcie leczenia.
- Istnieją doniesienia o występowaniu w rzadkich przypadkach sercowych reakcji nadwrażliwości wywołanych przez mesalazynę (zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia). Należy zachować ostrożność podczas leczenia mesalazyną pacjentów ze schorzeniami, które predysponują ich do

wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia. W razie podejrzenia sercowych reakcji nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać produktów zawierających mesalazynę.

- W rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu ciężkich dyskracji krwi po leczeniu mesalazyną. Badania hematologiczne należy przeprowadzić w razie występowania u pacjenta niewyjaśnionych krwotoków, krwiaków, plamicy, niedokrwistości, gorączki lub bólu gardła i krtani. Leczenie produktem leczniczym Salaza należy przerwać w przypadku podejrzenia dyskracji krwi (patrz punkt 4.3 i 4.5).
- Zaleca się zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.
- Tabletek dojelitowych produktu leczniczego Salaza nie należy podawać jednocześnie z produktami przeczyszczającymi typu laktuloza lub podobnymi, ponieważ obniża to pH kału i może hamować uwalnianie substancji czynnej.
- Przed leczeniem i w czasie jego trwania, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego, należy wykonywać badania krwi (morfologia z rozmazem, testy czynnościowe wątroby, takie jak ALT oraz stężenie kreatyniny w surowicy).
- W związku z leczeniem mesalazyną występowały ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (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.
- Mesalazyna może powodować czerwono-brązowe przebarwienie moczu po kontakcie z wybielaczem podchlorynem sodu (np. w toaletach czyszczonych podchlorynem sodu zawartym w niektórych wybielaczach).
- 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.

Ten produkt leczniczy zawiera 49 mg sodu w każdej tabletkie dojelitowej, co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego odpowiada 20% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Produkt leczniczy Salaza jest lekiem o dużej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podobnie jak inne salicylany, mesalazyna może:

- osłabiać przeciwzakrzepowe działanie leków przeciwzakrzepowych będących pochodnymi kumaryny, takich jak warfaryna,
- nasilać obniżające stężenie glukozy działanie pochodnych sulfonilomocznika,

- wykazywać działanie antagonistyczne do działania probenecydu i sulfinpyrazonu zwiększającego wydalanie kwasu moczowego,
- powodować występowanie działania toksycznego salicylanów w mniejszych dawkach niż zazwyczaj podczas podawania jednocześnie z furosemidem (z powodu konkurencji o miejsca wydalania nerkowego),
- zwiększać ryzyko niepożądanych reakcji nerkowych przy jednoczesnym stosowaniu z substancjami o znanym działaniu nefrotoksycznym, w tym niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i azatiopryną,
- nasilać supresyjne działanie na czynność szpiku azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub tioguaniny. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub tioguaniną oraz mesalazyną ze względu na zwiększoną możliwość występowania dyskrazji krwi. Należy regularnie monitorować parametry hematologiczne (szczególnie leukocyty i trombocyty), szczególnie na początku stosowania takiego połączenia terapeutycznego;
- osłabiać natriuretyczne działanie spironolaktonu,
- opóźniać wydalanie metotreksatu.
- Środki przeczyszczające typu laktulozy lub podobne mogą hamować uwalnianie mesalazyny z tabletki dojelitowej, co osłabia jej działanie (patrz punkt 4.4.).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mesalazyny nie należy stosować w okresie ciąży i laktacji, z wyjątkiem sytuacji, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia. Sama choroba podstawowa (choroba zapalna jelit) może zwiększać ryzyko niepomyślnego przebiegu ciąży.

Ciąża

Wiadomo, że mesalazyna przenika przez barierę krew-łożysko i jej stężenie w osoczu krwi pępowinowej jest mniejsze niż stężenie w osoczu matki. Stężenie metabolitu acetylomesalazyny jest podobne zarówno w osoczu krwi pępowinowej, jak i w osoczu matki. Badania na zwierzętach, którym podawano mesalazynę doustnie, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Brak wystarczającej liczby dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania mesalazyny u kobiet w okresie ciąży. Ograniczone opublikowane dane dotyczące ludzi nie wskazują na zwiększenie całkowitej częstości występowania wad wrodzonych. Niektóre dane wskazują na zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu, urodzenia martwego dziecka lub małej masy urodzeniowej; jednakże te niepożądane działania na przebieg ciąży są również związane z czynną zapalną chorobą jelit. Zgłaszano zaburzenia dotyczące krwi (leukopenię, trombocytopenię, niedokrwistość) u noworodków matek leczonych mesalazyną.

W pojedynczym przypadku po długotrwałym stosowaniu dużej dawki mesalazyny (2–4g, doustnie) w okresie ciąży zgłoszono niewydolność nerek u noworodka.

Karmienie piersią

Mesalazyna przenika do mleka ludzkiego. Stężenie mesalazyny w mleku kobiecym jest mniejsze niż we krwi matki, podczas gdy metabolit – acetylomesalazyna – występuje w podobnych lub zwiększonych stężeniach. Nie przeprowadzono badań kontrolowanych z zastosowaniem mesalazyny podczas karmienia piersią. Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania mesalazyny u kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia reakcji nadwrażliwości, takich jak biegunka. W razie wystąpienia biegunki u noworodka/niemowlęcia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu mesalazyny na płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wpływu mesalazyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Uznaje się, że Salaza wykazuje pomijalny wpływ na możliwość wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania niżej wymienionych działań niepożądanych została zdefiniowana na podstawie następującej konwencji (konwencja zgodnie z terminologią MedDRA): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość zgodnie z konwencją MedDRA		
	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmiana liczby krwinek (agranulocytoza, pancytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości, takie jak wyprysk alergiczny, gorączka polekowa, toczeń rumieniowaty, wrzodziejące zapalenie jelita grubego na całej długości (pancolitis).	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca	Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Reakcje alergiczne w obrębie płuc (duszność, kaszel, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, zapalenie płuc)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyskomfort, nudności, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, wymioty	Ostre zapalenie trzustki. Nasilenie objawów zapalenia 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 skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło *	Łysienie, rumień wielopostaciowy	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), zespół Stevensa–Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy	Kamica moczowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Oligospermia (odwracalna).	

*Nadwrażliwość na światło

Cięższe reakcje zgłaszano w przypadku pacjentów z występującymi wcześniej schorzeniami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk alergiczny.

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

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.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Mesalazyna jest aminosalicylanem. Objawy toksyczności salicylanów obejmują: szum uszny, zawroty głowy, bóle głowy, dezorientację, senność, obrzęk płuc, odwodnienie w wyniku pocenia się, biegunki i wymioty, hipoglikemię, hiperwentylację, zaburzenia równowagi elektrolitowej i pH krwi oraz hipertermię.

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania mesalazyny. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Konwencjonalne leczenie toksyczności salicylanów może przynieść korzystne rezultaty w przypadkach ostrego przedawkowania. Hipoglikemia, zaburzenia równowagi płynowej i elektrolitowej powinny zostać wyrównane przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy utrzymać właściwą czynność nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kwas aminosalicylowy i leki o podobnym działaniu, kod ATC: A07EC02

Mechanizm działania

Mechanizm działania przeciwzapalnego 5-ASA jest nieznany, jednak bierze się pod uwagę kilka możliwości:

- hamowanie syntezy prostaglandyn (hamowanie szlaku cyklooksygenazy), co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania zapalnych prostaglandyn,
- hamowanie syntezy chemotaktycznych leukotrienów (hamowanie szlaku lipooksygenazy), a tym samym zmniejszanie stanu zapalnego,
- hamowanie chemotaksji makrofagów i neutrofilów w obrzękniętej tkance.

Najnowsze dane sugerują, że 5-ASA jest biologicznym antyoksydantem, a jej działanie opiera się na wychwycie wolnych rodników tlenowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu dawek doustnych 500 mg mesalazyny trzy razy dziennie pacjentom z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, stężenie 5-ASA oraz Ac-5-ASA (głównego metabolitu) w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi, odpowiednio, 0,7 µg/ml oraz 1,2 µg/ml. Największe stężenia w osoczu przy postaciach o przedłużonym uwalnianiu uzyskuje się po 5 godzinach od podania leku. Odzyskiwanie (w najwyższej dawce) w moczu (44%) oraz kale (35%) wskazuje, że 5-ASA może wywierać swoje działanie miejscowo i ogólnoustrojowo. U zdrowych uczestników pozostających na czczo największe stężenie 5-ASA i Ac-5-ASA w osoczu wynoszące, odpowiednio, 1,3 µg/ml i 2,3 µg/ml, uzyskiwano po upływie 6 godzin od podania leku.

Metabolizm

Acetylacja 5-ASA zachodzi w wątrobie oraz ścianie jelita grubego, niezależnie od statusu acetylatora. Wydaje się, że proces acetylacji ulega wysyceniu, jednak w dawkach leczniczych (250-500 mg) najwyższe stężenie w osoczu ani powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu dla 5-ASA nie wykazywały żadnych odchyłeń od liniowości dawki w stanie stacjonarnym.

Eliminacja

Po podaniu doustnym 5-ASA ulega wydalaniu w dużej części w postaci Ac-5-ASA zarówno w moczu, jak i w kale. W rzeczywistości ponad 90% leku zidentyfikowanego w moczu występuje w postaci metabolitu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnie dużych dawek mesalazyny obserwowano toksyczne działanie na nerki. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu węglan bezwodny
Glicyna
Powidon K30
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian

Otoczka tabletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:2)
Dibutylu sebacynian
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Powidon K30

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zapakowany w pudełko tekturowe zawierające 100 tabletek dojelitowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Faes Farma S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25650

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2019 r.

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

29.01.2025