

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salofalk 500 mg granulado de liberación prolongada gastroresistente.
Salofalk 1000 mg granulado de liberación prolongada gastroresistente.
Salofalk 1,5 g granulado de liberación prolongada gastroresistente.
Salofalk 3 g granulado de liberación prolongada gastroresistente.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de Salofalk 500 mg granulado contiene 500 mg de mesalazina.
Cada sobre de Salofalk 1000 mg granulado contiene 1000 mg de mesalazina.
Cada sobre de Salofalk 1,5 g granulado contiene 1,5 g de mesalazina.
Cada sobre de Salofalk 3 g granulado contiene 3 g de mesalazina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre de Salofalk 500 mg granulado contiene 1,0 mg de aspartamo y 0,02 mg de sacarosa.
Cada sobre de Salofalk 1000 mg granulado contiene 2,0 mg de aspartamo y 0,04 mg de sacarosa.
Cada sobre de Salofalk 1,5 g granulado contiene 3,0 mg de aspartamo y 0,06 mg de sacarosa.
Cada sobre de Salofalk 3 g granulado contiene 6,0 mg de aspartamo y 0,12 mg de sacarosa.

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado de liberación prolongada gastroresistente.
Descripción: gránulos blanco-grisáceos, redondos o alargados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y ancianos

Para el tratamiento de los episodios agudos de colitis ulcerosa:

Dependiendo de los requerimientos clínicos de cada individuo, un sobre de Salofalk 3 g granulado, uno ó dos sobres de Salofalk 1,5 g granulado ó tres sobres de Salofalk 1000 mg granulado ó tres sobres de Salofalk 500 mg granulado (equivalente a 1,5 – 3,0 g de mesalazina diaria) tomados una vez al día preferiblemente por la mañana.

De resultar más conveniente para el paciente, también es posible tomar la dosis diaria prescrita dividida en tres tomas (un sobre de Salofalk 500 mg granulado tres veces al día ó un sobre de Salofalk 1000 mg granulado tres veces al día).

Mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa:

El tratamiento habitual es de 0,5 g de mesalazina tres veces al día (por la mañana, al mediodía y por la noche) correspondiente a una dosis total de 1,5 g de mesalazina por día.

Para los pacientes que se sepa tienen un riesgo mayor de recaídas debido a razones médicas o debido a dificultades para seguir el tratamiento de 3 veces al día, la posología puede adaptarse a 3,0 g de mesalazina administradas en una dosis única, preferentemente por la mañana.

Población pediátrica

Los datos sobre el efecto en niños son limitados (edad: 6-18 años).

Niños de 6 años y mayores:

Episodios agudos: La dosis debe determinarse individualmente, comenzando con 30-50 mg/kg/día una vez al día, preferentemente por la mañana o divididos en varias tomas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día. La dosis total no debe superar la dosis máxima en adultos.

Tratamiento de mantenimiento: La dosis debe determinarse individualmente, comenzando con 15-30 mg/kg/día divididos en varias tomas. La dosis total no debe superar la dosis recomendada en adultos.

Generalmente se recomienda que para los niños con un peso corporal de hasta 40 kg se administre la mitad de la dosis de un adulto y para aquellos con un peso superior a 40 kg la dosis habitual para adultos.

Forma de administración

El contenido de los sobres de Salofalk granulado no debe masticarse. Los gránulos deben colocarse en la lengua y tragarse, sin masticar, con abundante líquido.

Tanto en el tratamiento de los episodios inflamatorios agudos como durante el tratamiento a largo plazo, Salofalk granulado, debe utilizarse de manera regular y uniforme para lograr los efectos terapéuticos deseados.

La duración del tratamiento será determinada por el médico.

4.3. Contraindicaciones

Salofalk granulado está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- insuficiencia hepática o renal graves

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A criterio del médico que atiende al paciente, se realizarán controles de sangre (recuento hemático, parámetros de la función hepática tales como ALT o AST; creatinina sérica) y orina (tiras reactivas) antes y a lo largo del tratamiento. Como pauta, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del comienzo del tratamiento, y luego otras dos a tres pruebas a intervalos de 4 semanas.

Si los resultados son normales, deben realizarse exámenes de control cada tres meses.

Si se producen síntomas adicionales, deben realizarse estos exámenes de control inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Salofalk granulado no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Debe considerarse toxicidad renal inducida por mesalazina si aparece deterioro de la función renal a lo largo del tratamiento.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser controlados con sumo cuidado durante el curso del tratamiento con Salofalk granulado.

Los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a los preparados que contienen sulfasalazina, deben ser sometidos a una estricta vigilancia médica cuando empiecen el tratamiento con Salofalk granulado. En el caso de que aparezcan reacciones de intolerancia, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea intensa, o rash, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

En los pacientes con fenilcetonuria, debe tenerse en cuenta que Salofalk granulado, contienen aspartamo como agente edulcorante, equivalente a 0,56 mg (Salofalk 500 mg granulado), 1,12 mg (Salofalk 1000 mg granulado), 1,68 mg (Salofalk 1,5 g granulado) y 3,36 mg (Salofalk 3 g granulado) de fenilalanina.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

- Lactulosa o preparaciones similares, que disminuyen el pH de las heces:
posible reducción de la liberación de mesalazina de los gránulos debido al descenso del pH
causado por metabolismo bacteriano de lactulosa.

En los pacientes tratados al mismo tiempo con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, debe tenerse en cuenta un posible incremento de los efectos mielo supresores de azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina.

Hay una ligera evidencia de que la mesalazina podría disminuir el efecto anticoagulante de warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el empleo de Salofalk granulado durante el embarazo. No obstante, los resultados de la exposición en un número limitado de embarazos, indican la ausencia de efectos secundarios de la mesalazina en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Actualmente no se dispone de otros resultados epidemiológicos relevantes. Se ha comunicado un caso de fallo renal en un neonato ocurrido después del uso prolongado de dosis elevadas de mesalazina (2-4 g oral) durante el embarazo.

Estudios en animales con administración oral de mesalazina no revelaron efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto y desarrollo postnatal.

Salofalk granulado únicamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Lactancia

El ácido N-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la mesalazina se excreta en la leche materna. Actualmente sólo se dispone de una experiencia limitada durante la lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo diarrea en el bebé. Por lo tanto, Salofalk granulado

únicamente se utilizará durante la lactancia si el beneficio supera el potencial riesgo. Si el bebé desarrolla diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Salofalk granulado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia según convención MedDRA	
	<i>raros</i> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	<i>muy raros</i> ($< 1/10.000$)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Alteración del recuento hemático (anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, mareos	Neuropatía periférica
Trastornos cardíacos	Miocarditis, pericarditis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis, eosinofilia pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos	Pancreatitis aguda
Trastornos renales y urinarios		Deterioro de la función renal, incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica, e insuficiencia renal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Fotosensibilidad	Alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia, artralgia
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las variables de función hepática (aumento en las transaminasas y

		parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestásica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Oligospermia (reversible)

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Hay datos poco frecuentes de sobredosis (por ejemplo, tentativa de suicidio con una dosis oral elevada de mesalazina) que no indican toxicidad renal o hepática. No hay un antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales. Ácido aminosalicílico y agentes similares.

Código ATC: A07EC02

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria. Los resultados de los estudios realizados “*in vitro*” indican que la inhibición de la lipooxigenasa puede desempeñar un papel.

También se han demostrado efectos sobre las concentraciones de prostaglandinas en la mucosa intestinal. La mesalazina (ácido 5-aminosalicílico / 5-ASA) puede funcionar también como un antioxidante eliminador de compuestos de oxígeno reactivos.

Efectos farmacodinámicos

La mesalazina, administrada por vía oral, actúa sobre todo localmente en la mucosa del intestino y en el tejido submucoso del lado luminal del intestino. Por consiguiente, es importante que se disponga de mesalazina en las regiones de la inflamación. Por tanto, la biodisponibilidad / concentraciones plasmáticas de mesalazina no son importantes para su eficacia terapéutica, si bien constituyen un factor de seguridad.

Para conseguirlo, los gránulos de Salofalk son resistentes al jugo gástrico y liberan la mesalazina de una manera dependiente del pH, debido a un recubrimiento de Eudragit L, y de forma prolongada, debido a la estructura granular de la matriz.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Consideraciones generales de la mesalazina:

Absorción:

La mayor absorción de la mesalazina se produce en las regiones intestinales proximales y la menor en las regiones distales.

Biotransformación:

La mesalazina se metaboliza de forma presistémica por la mucosa intestinal y en el hígado al farmacológicamente inactivo ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA). La acetilación parece independiente del fenotipo acetilador del paciente.

Parte de la acetilación también ocurre a través de bacterias colónicas. La unión de la mesalazina y el N-Ac-5-ASA a las proteínas plasmáticas es del 43% y 78%, respectivamente.

Eliminación:

La mesalazina y su metabolito N-Ac-5-ASA, son eliminados a través de las heces (la mayor parte), por vía renal (varía entre el 20 y 50 %, dependiendo de la clase de aplicación, la forma farmacéutica y la vía de liberación del 5-ASA, respectivamente), y por vía biliar (la menor parte). La excreción renal se produce predominantemente como N-Ac-5-ASA. Alrededor de un 1 % de la dosis total de mesalazina administrada por vía oral se excreta en la leche materna como N-Ac-5-ASA.

Específicas de Salofalk granulado:

Distribución:

Debido al tamaño del gránulo, de alrededor de 1 mm, el tránsito del estómago al intestino delgado es rápido.

Un estudio farmacoescintigráfico/farmacocinético combinado demostró que el compuesto alcanza la región ileocecal en aproximadamente 3 horas y el colon ascendente en unas 4 horas. El tiempo de tránsito total en el colon asciende a unas 20 horas.

Aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada está disponible en el colon, sigma y recto.

Absorción:

La liberación de la mesalazina a partir de Salofalk granulado empieza después de un periodo de 2-3 horas y alcanza concentraciones plasmáticas máximas alrededor de las 4-5 horas. La biodisponibilidad sistémica de la mesalazina tras administración oral es de aproximadamente el 15-25 %.

La ingestión de alimentos retrasa la absorción 1-2 horas, pero no cambia el porcentaje ni el grado de absorción.

Eliminación:

Después de una dosis diaria de mesalazina de 3 x 500 mg, la eliminación renal total de la mesalazina y del N-Ac-5-ASA, en condiciones de estado estacionario, fue de alrededor del 25%. La parte de mesalazina inalterada excretada fue inferior al 1% de la dosis. La semivida de eliminación en este estudio fue de 4,4 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de la experimentación preclínica, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad (ratas) o toxicidad sobre la reproducción, no revelaron riesgos especiales para los humanos.

La toxicidad renal (necrosis papilar renal y daño epitelial en el túbulo contorneado proximal o en la nefrona completa) se ha evidenciado en estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración de dosis elevadas de mesalazina. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aspartamo (E951)
Carmelosa sódica
Celulosa microcristalina
Ácido cítrico anhidro
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L 100)
Metilcelulosa
Poliacrilato dispersión al 40 % (Eudragit NE 40 D conteniendo 2 % Nonoxinol 100)
Povidona K 25
Sílice coloidal anhidra
Simeticona
Ácido sórbico
Talco
Dióxido de titanio (E 171)
Citrato de trietilo
Esencia de crema de vainilla (conteniendo sacarosa)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Estos medicamentos no requieren ninguna condición especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de poliéster/aluminio/polietileno
Cada sobre de Salofalk 500 mg granulado contiene 0,93 g de granulado.
Cada sobre de Salofalk 1.000 mg granulado contiene 1,86 g de granulado.
Cada sobre de Salofalk 1,5 g granulado contiene 2,79 g de granulado.
Cada sobre de Salofalk 3 g granulado contiene 5,58 g de granulado.

Tamaños de envase: Salofalk 500 mg granulado 50, 100 y 300 sobres.

Tamaños de envase: Salofalk 1000 mg granulado 50, 100 y 150 sobres.

Tamaños de envase: Salofalk 1,5 g granulado 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 y 150 sobres.

Tamaños de envase: Salofalk 3 g granulado 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 y 100 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Alemania
Tel: +49 (0)761 1514-0

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Salofalk 500 mg: 65.771
Salofak 1000 mg: 65.772
Salofalk 1,5 g: 70.134
Salofalk 3 g: 74.791

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 Noviembre 2003
(Salofalk 500 mg/1.000 mg granulado)
10 Octubre 2008 (Salofalk 1,5 g granulado)
29 Noviembre 2011 (Salofalk 3 g granulado)

Fecha de la última renovación: 06.08.2017
(Salofalk 500 mg y 1.000 mg granulado)
26.05.2013 (Salofalk 1,5 y 3 g granulado)

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017