

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Salofalk 1g supositórios

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada supositório contém 1 g de messalazina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Supositórios.

Descrição: supositórios de cor bege claro, com a forma de torpedo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento de episódios agudos de colite ulcerosa ligeira a moderada, localizada no reto (proctite ulcerosa).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e Idosos:

1 supositório de Salofalk 1g, uma vez ao dia (equivalente a 1g de messalazina por dia), inserido no reto.

População pediátrica:

A experiência e documentação que existe são bastante limitadas no que respeita a um efeito em crianças.

Duração do tratamento

O tratamento de episódios agudos de colite ulcerosa costuma ter uma duração de 8 semanas. A duração do tratamento é determinada pelo médico.

Modo de administração:

Apenas para administração retal.

O Salofalk 1g supositórios deve ser administrado preferencialmente à noite, ao deitar.

O tratamento com Salofalk 1g supositórios deve ser efetuado de forma regular e consistente, para que se atinjam os efeitos terapêuticos desejados.

4.3 Contraindicações

Salofalk 1g supositórios está contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade conhecida aos salicilatos ou ao excipiente mencionado na seção 6.1;
- disfunção hepática ou renal grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deverão ser efetuadas análises de sangue (contagem sanguínea diferencial; parâmetros de função hepática tal como ALT ou AST; creatinina sérica) e de urina (tiras de teste) antes e durante o tratamento, de acordo com o critério do médico assistente. Como norma, aconselha-se que sejam efetuados controlos 14 dias após o início do tratamento e, em seguida, mais duas ou três vezes com intervalos de 4 semanas.

Se os resultados forem normais, os exames de controlo deverão ser efetuados de 3 em 3 meses. Se se verificarem sintomas adicionais, deverão ser imediatamente efetuados exames de controlo.

Recomenda-se especial precaução nos doentes com disfunção hepática.

A messalazina não deve ser usada em doentes com disfunção renal. Deve considerar-se a possibilidade de ocorrência de toxicidade renal induzida pela messalazina, caso a função renal se deteriore ao longo do período de tratamento. Se for o caso, deve descontinuar-se imediatamente o tratamento com Salofalk 1 g supositórios.

Foram notificados casos de nefrolitíase com a utilização de messalazina, incluindo cálculos renais com um conteúdo em messalazina de 100%. Deve assegurar-se uma ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.

A messalazina pode produzir descoloração vermelha-acastanhada da urina após contato com lixívia de hipoclorito de sódio (por exemplo, em sanitas limpas com hipoclorito de sódio contido em certos branqueadores).

Foram notificadas muito raramente discrasias graves do sangue com messalazina. Devem realizar-se análises hematológicas se os doentes tiverem hemorragias, equimoses, púrpura, anemia, febre ou dor faringolaríngea sem explicação aparente. O tratamento com Salofalk 1 g supositórios deve ser descontinuado em caso de suspeita ou confirmação de discrasia do sangue.

Foram raramente notificadas reações de hipersensibilidade cardíaca (miocardite e pericardite) induzidas pela messalazina. Nesses casos, o tratamento com Salofalk 1 g supositórios deve ser descontinuado imediatamente.

Doentes com doença pulmonar, em especial asma, deverão ser cuidadosamente vigiados durante o ciclo de tratamento com messalazina.

Reações cutâneas adversas graves

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), associadas ao tratamento com messalazina. A messalazina deve ser descontinuada aos primeiros sinais e sintomas de reações cutâneas graves, tais como erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Hipertensão intracraniana idiopática

Foi notificada hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) em doentes a receber messalazina. Os doentes devem ser alertados para sinais e sintomas de hipertensão intracraniana idiopática, incluindo dores de cabeça graves ou recorrentes, perturbações visuais ou zumbidos. Se ocorrer hipertensão intracraniana idiopática deve ser considerada a interrupção da messalazina.

Doentes com antecedentes de reações adversas a preparações que contenham sulfassalazina deverão ser mantidos sob rigorosa vigilância médica no início de um ciclo de tratamento com messalazina. Se ocorrerem reações agudas de intolerância, como câibras abdominais, dor abdominal aguda, febre, cefaleias graves e erupção cutânea, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos.

Em doentes que são tratados simultaneamente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina, deve ser tomado em consideração um possível aumento dos efeitos mielo-supressores da azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina.

Existe fraca evidência de que a messalazina possa diminuir o efeito anticoagulante da varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de messalazina em mulheres grávidas. Contudo, os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas, não revelam quaisquer efeitos adversos de messalazina sobre a gravidez, ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis quaisquer outros dados epidemiológicos relevantes. Foi notificado um único caso de insuficiência renal num recém-nascido, após o tratamento de longo-prazo com messalazina em dose elevada (2-4 g, via oral) durante a gravidez.

Estudos em animais, realizados com messalazina por via oral, não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Durante a gravidez, o Salofalk 1g supositórios apenas deve ser usado se o potencial benefício for superior ao possível risco.

Aleitamento

O ácido N-acetil-5-aminosalicílico, e em menor grau a messalazina, são excretados no leite materno. A experiência da utilização durante o aleitamento é limitada até à data.

Não pode ser excluída a possibilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade, como a diarreia na criança. Por isso, durante o período de aleitamento, o Salofalk 1g supositórios apenas deve ser usado se o potencial benefício for superior ao possível risco. Se a criança desenvolver diarreia, a amamentação deve ser interrompida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de messalazina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos realizados com o Salofalk 1g supositórios em 248 participantes, foram observadas reações adversas em cerca de 3%. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia, registada em aproximadamente 0,8% e efeitos gastro-intestinais (obstipação registada em aproximadamente 0,8%; náuseas, vômitos e dor abdominal registados em 0,4% cada).

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis, com o uso da messalazina:

Classes de Sistemas Orgãos	Frequência, de acordo com a Convenção MedDRA			
	Frequentes ($\geq 1/100$ a < $1/10$)	Raros ($\geq 1/10.000$; < $1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Alteração das contagens sanguíneas (anemia aplásica, agranulocitose, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia)	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, vertigens	Neuropatia periférica	Hipertensão intracraniana idiopática (ver secção 4.4)
Cardiopatias		Miocardite, pericardite		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Reações alérgicas e fibróticas dos pulmões (incluindo dispneia, tosse,	

			broncoespasmo, alveolite, eosinofilia pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite).	
Doenças gastrointestinais		Dores abdominais, diarreia, flatulência, náuseas, vômitos, obstipação	Pancreatite aguda	
Doenças renais e urinárias			Disfunção renal, incluindo nefrite intersticial aguda e crônica e insuficiência renal.	Nefrolitíase *
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção cutânea, prurido	Fotossensibilidade	Alopécia.	Reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Mialgia, artralgia.	
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade, tais como exantema alérgico, febre medicamentosa, síndrome de lúpus eritematoso, pancolite.	
Afeções hepatobiliares			Alterações nos parâmetros da função do fígado (aumento das transaminases e dos parâmetros da	

			colestase), hepatite, hepatite colestática.	
Doenças dos órgãos genitais			Oligospermia (reversível).	

* para mais informações, ver secção 4.4.

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), associadas ao tratamento com messalazina (ver secção 4.4).

Fotossensibilidade

São notificadas reações mais graves em doentes com problemas de pele preexistentes, como dermatite atópica e eczema atópico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os dados relativos a sobredosagem são raros (por ex. tentativa de suicídio com doses orais elevadas de messalazina), e não indicam toxicidade renal ou hepática. Não existe antídoto específico e o tratamento é sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.8 Aparelho digestivo. Anti-inflamatórios intestinais.

Código ATC: A07EC02

É desconhecido o mecanismo da ação anti-inflamatória. Os resultados dos estudos in vitro indicam que a inibição da lipoxigenase pode desempenhar um papel importante.

Também foram demonstrados efeitos sobre as concentrações de prostaglandina na mucosa intestinal. A messalazina (ácido 5-aminosalicílico / 5-ASA) pode também funcionar como um poderoso eliminador de compostos de oxigénio reativos.

Ao alcançar o lúmen intestinal, a messalazina administrada por via retal, atua predominantemente a nível local na mucosa do intestino e no tecido submucoso.

A eficácia e segurança do Salofalk 1g supositórios foram avaliadas num ensaio multicêntrico de fase III, que incluiu 403 doentes com proctite ulcerosa ativa, ligeira a moderada, confirmada por histologia e endoscopia. A média do valor inicial do índice de atividade da doença (DAI) era de $6,2 \pm 1,5$ (intervalo: 3-10). Os doentes foram distribuídos de forma aleatória pelo grupo tratado com Salofalk 1g supositórios (1g, uma vez por dia) ou pelo grupo tratado com 3 supositórios de 500 mg de messalazina (0,5g, três vezes por dia), durante 6 semanas. A variável de eficácia primária foi a remissão clínica, definida como DAI < 4, à saída do ensaio ou na visita final. No final do ensaio, a análise por protocolo mostrou a remissão clínica em 87,9% dos doentes no grupo tratado com 1 g uma vez por dia, e em 90,7% dos doentes no grupo tratado com 0,5 g três vezes por dia (análise por intenção de tratamento: 84% no grupo tratado com 1 g uma vez por dia e 84,7% no grupo tratado com 0,5 g três vezes por dia). A redução média do DAI foi de -4,7 em ambos os grupos de tratamento. Não ocorreram eventos adversos graves relacionados com o medicamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Considerações gerais sobre a messalazina:

Absorção:

A absorção de messalazina é mais elevada nas regiões proximais do intestino e mais reduzida nas regiões distais do mesmo.

Biotransformação:

A messalazina é metabolizada a nível pré-sistémico, na mucosa do intestino e a nível hepático, originando o ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac5-ASA), farmacologicamente inativo. A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do doente. Uma parte da acetilação também ocorre por ação das bactérias do cólon. A ligação da messalazina e do N-Ac5-ASA às proteínas plasmáticas é de 43% e 78 %, respetivamente.

Eliminação:

A messalazina e o seu metabolito N-Ac5-ASA são eliminados pelas fezes (a maior parte), pela via renal (varia entre 20 e 50 %, dependendo do tipo de aplicação, preparação galénica e via de libertação de 5-ASA, respetivamente) e pela via biliar (a menor parte). A excreção renal ocorre predominantemente sob a forma de N-Ac5-ASA. Cerca de 1 % da dose total de messalazina administrada por via oral, é excretada no leite materno, predominantemente sob a forma de N-Ac5-ASA.

Particularidades de Salofalk 1g supositórios:

Distribuição:

Estudos cintigráficos, efetuados com um medicamento semelhante, supositórios a 500 mg de messalazina marcada com tecnécio, revelou um pico de distribuição 2 a 3 horas após a fusão do supositório no reto por ação da temperatura corporal. A distribuição limitou-se maioritariamente ao reto e junção reto-sigmoide. Foi assumido que o Salofalk 1g supositórios mostra comportamento similar, mostrando-se portanto adequado para o tratamento da proctite (colite ulcerosa do reto).

Absorção:

Em indivíduos saudáveis, os picos das concentrações médias plasmáticas de 5-ASA, após uma administração única de 1g de messalazina por via retal (1 supositório de Salofalk 1g), foram de 192 ± 125 ng/ml (intervalo 19–557 ng/ml), e as do principal metabolito N-Ac5-ASA de 402 ± 211 ng/ml (intervalo 57–1070 ng/ml). O pico de concentrações plasmáticas de 5-ASA foi atingido após $7,1 \pm 4,9$ h (intervalo 0.3–24 h).

Eliminação:

Em indivíduos saudáveis, após a administração de uma dose única de 1g de messalazina por via retal (1 supositório de Salofalk 1g), cerca de 14% da dose de 5-ASA administrada foi recuperada na urina, ao longo de 48 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com a exceção de um estudo de tolerância local realizado em cães, o qual demonstrou boa tolerância retal, não foram efetuados estudos pré-clínicos com o Salofalk 1g supositórios.

Os dados pré-clínicos para a messalazina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogenico (rato) e toxicidade reprodutiva.

Foi observada toxicidade renal (necrose papilar renal e danos epiteliais nos túbulos contornados proximais ou na totalidade do nefrônio) nos ensaios de toxicidade de dose repetida com doses elevadas de messalazina administrada por via oral. Desconhece-se se esta observação tem relevância clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Massa estearínica.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter na embalagem de origem, para proteger da luz.
Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem primária (fita termossoldada): folha de PVC /polietileno.

Embalagens contendo 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90 supositórios.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5296371 12 supositórios, fita termossoldada

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 28 de maio de 2010.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de janeiro de 2025