

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**САЛОФАЛЬК**  
**(SALOFALK®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* месалазин (5-аміносаліцилова кислота);

1 пакет (2,79 г гранул) містить месалазину 1,5 г або 1 пакет (5,58 г гранул) містить месалазину 3 г;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, поліакрилатна дисперсія, магнію стеарат, емульсія симетикону.

Покриття I: метакрилова кислота – сополімер метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, тальк, титану діоксид (Е 171), магнію стеарат.

Покриття II: гіпромелоза, тальк.

Кінцеве покриття: натрію карбоксиметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), аспартам (Е 951), кислота лимонна безводна, солодкий ванільний ароматизатор, тальк, повідон.

**Лікарська форма.** Гранули гастрорезистентні, пролонгованої дії.

**Основні фізико-хімічні властивості:** заокруглені частинки витягнутої або округлої форми, сірувато-білого кольору, запаковані в пакетики з композитної алюмінієвої фольги.

**Фармакотерапевтична група.** Протизапальні засоби, що застосовуються для лікування захворювань кишечника. Код АТХ А07Е С02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Механізм протизапальної дії невідомий. Результати досліджень *in vitro* свідчать, що певну роль може мати інгібування ліпооксигенази.

Було також продемонстровано вплив на концентрацію простагландинів у слизовій оболонці кишечника. Месалазин (5-аміносаліцилова кислота/5-АСК) зв'язує вільні радикали.

#### Фармакодинамічний ефект

Месалазин при пероральному прийомі діє переважним чином локально на слизову оболонку кишок і на підслизову тканину з люмінального боку кишок. Отже, важливо, що месалазин є доступним у зонах запалення. Системна біодоступність та концентрації у плазмі крові, таким чином, не є суттєвими для визначення терапевтичного ефекту, а швидше за все є факторами для з'ясування ступеня нешкідливості. Для досягнення такого ефекту гранули Салофальку є резистентними до шлункового соку, і месалазин з них вивільнюється залежно від рН середовища завдяки покриттю еудражитом L (покриття І); пролонговане вивільнення забезпечується структурою матриці гранул.

#### Фармакокінетика.

##### Загальні властивості месалазину

##### *Поглинання*

Поглинання месалазину є найвищим у проксимальній частині кишечника і найнижчим – у дистальній його частині.

##### *Біотрансформація*

Месалазин метаболізується як досистемно у слизовій оболонці кишечника, так і в печінці до фармакологічно неактивної N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти (N-Ац-5-АСК). Очевидно, що ацетилювання не залежить від ацетилювального фенотипу хворого. Деяке ацетилювання також відбувається завдяки дії бактерій товстого кишечника. Зв'язування месалазину і N-Ац-5-АСК з білками становить відповідно 43 % і 78 %.

##### *Виведення/екскреція*

Месалазин і його метаболіт N-Ац-5-АСК виводяться з фекаліями (основна частина), нирками (варіює між 20% і 50 %, залежно від типу застосування, фармацевтичної форми і шляху вивільнення месалазину) і з жовчю (незначна частина). Ниркова екскреція відбувається переважно у вигляді N-Ац-5-АСК. Близько 1 % загальної введеної перорально дози месалазину проникає у грудне молоко, переважно у вигляді N-Ац-5-АСК.

##### Особливості гранул Салофальку

##### *Розподіл*

Завдяки розміру гранул (близько 1 мм) вони швидко потрапляють зі шлунка до дванадцятипалої кишки.

Комбіноване фармако-сцинтиграфічне/фармакокінетичне дослідження показало, що сполука досягає ілеоцекальної ділянки в межах 3 годин, а висхідної ободової кишки – приблизно через 4 години. Загальний час транзиту через товстий кишечник становить приблизно 20 годин.

Близько 80 % введеної пероральної дози доступні в ободовій, сигмоподібній та прямій кишках.

### *Поглинання*

Вивільнення месалазину з гранул Салофальку починається після лаг-фази, що триває близько 2-3 годин. Пік концентрації у плазмі досягається приблизно через 4-5 годин. Системна біодоступність месалазину після перорального прийому становить приблизно 15-25 %.

Прийом їжі затримує поглинання на 1-2 години, проте не змінює його швидкості та ступеня.

### *Виведення*

При застосуванні месалазину у добовій дозі  $3 \times 500$  мг загальна швидкість ниркового виведення месалазину і N-Ац-5-АСК за сталих умов становила приблизно 25 %. Фракція неметаболізованого месалазину становила близько 1 % пероральної дози. Кінцевий період напіввиведення, що спостерігався після прийому одноразової дози  $3 \times 500$  мг або  $3 \times 1000$  мг гранул Салофальку і становив 10,5 годин.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування загострень та профілактика рецидивів від легкого до помірного виразкового коліту.

### ***Протипоказання.***

Салофальк у вигляді гранул не можна застосовувати пацієнтам з:

- підвищеною чутливістю до саліцилової кислоти та її похідних або до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу;
- тяжким порушенням функції печінки або нирок.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Спеціальних досліджень взаємодії не проводилось.

Взаємодії можуть виникати протягом лікування гранулами Салофальку при одночасному застосуванні таких лікарських препаратів (більшість з цих можливих взаємодій передбачається на основі теоретичних міркувань):

- |                                                          |                                                      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| · Антикоагулянти кумаринового типу (включаючи варфарин): | можливе зниження антикоагулянтного ефекту.           |
| · Глюкокортикоїди:                                       | можливе посилення небажаних шлункових явищ.          |
| · Сульфонілсечовина:                                     | можливе посилення цукрознижувальних ефектів у крові. |
| · Метотрексат:                                           | можливе збільшення токсичної дії метотрексату        |

- Пробенецид/сульфінпіразон: можливе послаблення урикозуричного ефекту.
- Спіронолактон/фуросемід: можливе зменшення діуретичного ефекту.
- Рифампіцин: можливе послаблення туберкулостатичного ефекту.
- Лактулоза або подібні препарати, що знижують рН випорожнень: можливе зниження вивільнення месалазину з гранул через зниження рН, викликаного бактеріальним метаболізмом лактулози

Хворим, які одночасно приймають азатіоприн, 6-меркаптопурин або тіогуанін, слід мати на увазі можливе посилення мієлосупресивного ефекту азатіоприну, 6-меркаптопурину або тіогуаніну.

### **Особливості застосування.**

На розсуд лікаря потрібно під час та після лікування робити аналізи крові (формені елементи; параметри функції печінки, такі як АЛТ або АСТ; креатинін сироватки) та сечі (тестові смужки, осад). Аналізи рекомендується робити приблизно через 14 днів від початку лікування і потім ще 2-3 рази з інтервалами 4 тижні. Якщо результати досліджень у нормі, профілактичні перевірки можна проводити кожні три місяці. При появі інших додаткових симптомів аналізи необхідно зробити терміново.

З обережністю слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки.

Месалазин не рекомендується застосовувати хворим з порушеною функцією нирок.

При погіршенні функції нирок впродовж лікування слід мати на увазі індуковану месалазином токсичність відносно нирок. У такому випадку прийом гранул Салофальку слід негайно припинити.

При застосуванні месалазину повідомлялося про випадки нефролітіазу, в тому числі утворення каменів зі 100 % вмістом месалазину. Під час лікування рекомендується забезпечувати достатнє споживання рідини.

Месалазин може викликати червоно-коричневе забарвлення сечі після контакту з відбілювачем на основі гіпохлориту натрію (наприклад, у туалетах, очищених гіпохлоритом натрію, що міститься в деяких відбілювачах).

Дуже рідко повідомлялося про серйозні дискразії крові при застосуванні месалазину. Гематологічні дослідження слід проводити, якщо пацієнти страждають від незрозумілих кровотеч, синців, пурпури, анемії, гарячки або фаринголарингіального болю. Застосування гранул Салофальку слід припинити у разі підозри або підтвердження дискразії крові.

Рідко повідомлялося про реакції гіперчутливості з боку серця (міокардит та перикардит), спричинені месалазином. У такому випадку прийом гранул Салофальку необхідно негайно припинити.

Хворим з легeneвими захворюваннями, зокрема з астмою, необхідно перебувати під наглядом протягом курсу лікування месалазином.

### **Небажані тяжкі шкірні реакції**

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), пов'язаних із лікуванням месалазином. Слід припинити прийом месалазину при першій появі ознак і симптомів тяжких шкірних реакцій, наприклад шкірної висипки, пошкодження слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

#### Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (**псевдопухлина головного мозку**) у пацієнтів, які застосовували месалазин. **Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи сильний або рецидивуючий головний біль, порушення зору або шум у вухах. У разі виникнення ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії слід розглянути питання про припинення застосування месалазину.**

Хворим, які мають несприятливі реакції на препарати, що містять сульфасалазин, необхідно перебувати під наглядом лікаря від самого початку лікувального курсу месалазином. У разі виникнення гострих симптомів непереносимості, таких як судоми, гострий біль у животі, гарячка, сильний головний біль та висип, терапію слід негайно припинити.

Кожне саше препарату Салофальк з гранулами 500 мг/1000 мг/1500 мг/3000 мг містить 1 мг/2 мг/3 мг/6 мг аспартаму. Аспартам є джерелом фенілаланіну. Це може бути шкідливим для хворих на фенілкетонурію (ФКУ).

Гранули препарату Салофальк містять сахарозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози/галактози чи недостатністю сахарози/ізомальтази не слід застосовувати цей препарат.

Цей препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в одному саше, тобто препарат практично не містить натрію.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Даних про застосування гранул месалазину з пролонгованим вивільненням вагітним жінкам недостатньо, проте дані про застосування препарату обмежених кількості вагітних вказують на відсутність небажаних впливів месалазину на перебіг вагітності або на здоров'я плода та (або) новонародженого. На сьогодні інші епідеміологічні дані стосовно препарату недоступні. В єдиному випадку після тривалого застосування упродовж вагітності месалазину у високій дозі (2-4 г перорально) повідомлялося про ниркову недостатність у новонародженого.

Дослідження на тваринах при пероральному прийомі месалазину не засвідчило прямого або опосередкованого несприятливого впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

Гранули Салофальку необхідно приймати у період вагітності лише тоді, коли очікувана користь від застосування переважатиме ризик.

Н-ацетил-5-аміносаліцилова кислота і меншою мірою месалазин проникають у грудне молоко. На сьогодні є лише обмежений досвід застосування жінкам у період годування груддю. Не можна виключити реакцій гіперчутливості, таких як діарея у немовлят. Отже, гранули

Салофальку можна застосовувати у період годування груддю лише тоді, коли очікувана користь від застосування переважатиме ризик. Якщо у грудної дитини розвинеться діарея, годування груддю слід припинити.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Загалом будь-якого впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не спостерігається. Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

*Дорослі та пацієнти літнього віку*

#### Лікування загострень виразкового коліту

Приймають один раз на добу 1 пакетик Салофальку 3 г, 1-2 пакетики Салофальку 1,5 г, (що еквівалентно 1,5-3,0 г месалазину щодобово), краще зранку, відповідно до індивідуальної клінічної потреби.

#### Для підтримання ремісії виразкового коліту

По 1 пакету Салофальку 1,5 г 1 раз на добу.

Для пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику рецидиву, режим дозування можна змінити на 3,0 г месалазину у вигляді однократної щоденної дози, бажано вранці.

#### *Діти до 6 років*

Гранули Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років через відсутність досвіду застосування препарату цієї віковій групі.

#### *Діти віком від 6 років*

Залежно від тяжкості захворювання під час загострення слід давати 30-50 мг месалазину/кг маси тіла 1 раз на добу, переважно зранку, або розподілити дозу на 3 прийоми. Максимальна доза становить 75 мг месалазину/кг маси тіла/день. Загальна доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

Для профілактики рецидивів (підтримувальне лікування) слід давати 15–30 мг месалазину/кг маси тіла/добу за декілька прийомів.

Дітям з масою тіла до 40 кг рекомендується приймати половину дози для дорослих, а дітям з масою тіла понад 40 кг – звичайну дозу для дорослих.

Лікування гострих епізодів виразкового коліту зазвичай триває 8 тижнів. Тривалість застосування визначає лікар.

Гранули Салофальку не можна розжовувати. Вміст пакетика «Грану-Стикс» слід висипати на язик і проковтнути разом з достатньою кількістю рідини, не розжовуючи.

Як при лікуванні загострень запалення, так і протягом тривалого лікування гранули Салофальку слід застосовувати регулярно і постійно для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

**Діти.** Гранули Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років через відсутність досвіду застосування препарату цієї вікової групі. Існують обмежені дані щодо застосування дітям 6–18 років.

### **Передозування.**

Існують рідкісні дані про випадки передозування (наприклад, навмисне скоєння самогубства шляхом прийому високої пероральної дози месалазину), що не вказують на ниркову або печінкову токсичність. Специфічного антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним та підтримувальним.

### **Побічні реакції.**

| Класифікація системи органів                         | Частота відповідно до конвенції MedDRA   |                                              |                                                   |                                                                                                                             |                                                                  |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                      | Часті<br>( $\geq 1/100$ , але $< 1/10$ ) | Нечасті<br>( $\geq 1/1000$ , але $< 1/100$ ) | Рідкісні<br>( $\geq 1/10\,000$ , але $< 1/1000$ ) | Дуже рідкісні<br>( $< 1/10\,000$ )                                                                                          | Частота невідома<br>(не можна оцінити на основі доступних даних) |
| Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи |                                          |                                              |                                                   | Зміни у кількісному складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія) |                                                                  |

|                                                                            |                |                                                                                   |                                                                                      |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Порушення з боку імунної системи                                           |                |                                                                                   |                                                                                      | Реакції гіперчутливості такі як алергічний висип, медикамен-тозна гарячка, синдром червоного вовчака, панколіт                                       |                                                                                                                                                    |
| Порушення з боку нервової системи                                          | Головний біль  |                                                                                   | Запаморочення                                                                        | Периферична нейропатія                                                                                                                               | <b>Ідіопатична внутрішньочере-репна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)</b>                                                       |
| Порушення з боку серця                                                     |                |                                                                                   | Міокардит, перикардит                                                                |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
| Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння |                |                                                                                   |                                                                                      | Алергічні та фібротичні легеневі реакції (включаючи задишку, кашель, бронхоспазм, альвеоліт, легеневу еозинофілію, легеневу інфільтрацію, пневмоніт) |                                                                                                                                                    |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту                                 |                | Біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм, нудота, блювання, гострий панкреатит |                                                                                      |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
| Гепатобіліарні порушення                                                   |                |                                                                                   | Холестатичний гепатит                                                                | Гепатит                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |
| Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини                                | Висип, свербіж |                                                                                   | Підвищена чутливість шкіри до сонячних та ультрафіолетових променів (фоточутливість) | Алопеція                                                                                                                                             | Медикамен-тозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) |
| Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини            |                |                                                                                   | Артралгія                                                                            | Міалгія                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |
| Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів                              |                |                                                                                   |                                                                                      | Порушення функції нирок, включаючи гострий і хронічний інтерстиціальний нефрит і ниркову недостатність                                               | Нефролітіаз*                                                                                                                                       |
| Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз                   |                |                                                                                   |                                                                                      | Олігоспермія (оборотна)                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |
| Загальні порушення                                                         |                |                                                                                   | Астенія, стомленість                                                                 |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |



|                       |  |                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
|-----------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Результати досліджень |  | Зміни функціона-льних печінкових проб (підвищення трансаміназ та маркерів холестазу), зміни панкреатич-них фер-ментів (підвищення рівня ліпази та амілази), підвищена кількість еозинофілів |  |  |  |
|-----------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\*Більш детальну інформацію наведено в розділі «Особливості застосування».

Повідомлялося про появу тяжких шкірних побічних реакцій (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), пов'язаних із лікуванням месалазином (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Фоточутливість

Були повідомлення про тяжкі реакції у пацієнтів із захворюваннями шкіри, наприклад з atopічним дерматитом і atopічною екземою.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

*Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь-ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.*

**Термін придатності.** 4 роки. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 5,58 г гранул у пакеті «Грану-Стикс»; по 50 пакетів у коробці з картону для гранул Салофальк по 3 г.

По 2,79 г гранул у пакеті «Грану-Стикс»; по 35 пакетів у коробці з картону для гранул

Салофальк по 1,5 г.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Др.Фальк Фарма ГмбХ / Dr. Falk Pharma GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Ляйненвеберштрассе 5, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина / Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.