

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**САЛОФАЛЬК**

**(SALOFALK®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* месалазин;

1 таблетка містить 500 мг месалазину (5-аміносаліцилової кислоти);

*допоміжні речовини:* натрію карбонат безводний, гліцин, повідон (K25), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат, кроскармелоза натрію, гіпромелоза, метакрилатний сополімер (тип А), тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), макрогол 6000, акрилатний сополімер.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* від масляно-жовтого до охряного кольору, неглянцеві таблетки, продовгуватої форми, з гладенькою поверхнею без помітних тріщин.

## **Фармакотерапевтична група.**

Кишково-шлунковий тракт та обмін речовин. Протидіарейні, кишкові протизапальні/протимікробні препарати. Кишкові протизапальні препарати. Аміносаліцилова кислота та подібні засоби. Месалазин.

Код АТХ А07ЕС02.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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) може зв'язувати вільні радикали.

Месалазин при пероральному прийомі діє переважним чином локально на слизову оболонку кишок і на підслизову тканину з боку порожнини кишок. Отже, важливо, що месалазин є доступним у зонах запалення. Системна біодоступність та концентрації у плазмі крові, таким чином, не є суттєвими для терапевтичного ефекту, а, ймовірно, є факторами нешкідливості. Таблетки Салофальку резистентні до шлункового соку, і месалазин з них вивільнюється залежно від рН середовища завдяки покриттю Еудрагітом L.

Доклінічні дані, що базуються на традиційних дослідженнях безпеки, фармакології, генотоксичності, канцерогенності (на щурах) або токсичності щодо репродуктивної системи, не вказують на особливу небезпеку для людини.

Було відмічено ниркову токсичність (нирковий папілярний некроз та пошкодження епітелію в проксимальних канальцях (Pars convoluta) або цілого нефрона) в дослідженнях токсичності при застосуванні повторних високих пероральних доз месалазину. Клінічна важливість цих даних невідома.

*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 фенотипу ацетилювання хворого. Деяке ацетилювання також відбувається завдяки дії бактерій у товстому кишечнику. 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 % від загальної введеної перорально дози месалазину екскретується у грудне молоко, головним чином у вигляді N-Ац-5-АСК.

### Особливості таблеток Салофальку по 500 мг

#### *Розподіл*

Комбіноване фармако-сцинтиграфічне/фармакокінетичне дослідження показало, що таблетки Салофальку 500 мг розчиняються в клубовій кишці приблизно через 3–4 години та приблизно через 4–5 годин – у низхідній ободовій кишці. Загальний час проходження по товстому кишечнику становить близько 17 годин.

#### *Поглинання*

Вивільнення месалазину з кишковорозчинних таблеток Салофальку 500 мг починається після

лаг-фази, що триває близько 3–4 годин. Пік концентрації в плазмі досягається приблизно через 5 годин (ілеоцекальна ділянка) і становить при 3 × 500 мг месалазину на добу (3 × 1 таблетці Салофальку 500 мг) за сталих умов  $3,0 \pm 1,6$  мкг/мл для месалазину і  $3,4 \pm 1,6$  мкг/мл для метаболіту N-Ац-5-АСК.

### **Виведення**

При багаторазовому застосуванні (3 × 1 таблетці Салофальку 500 мг протягом 2 днів; 1 кишковорозчинна таблетка на третій день дослідження) загальна швидкість ниркового виведення месалазину і N-Ац-5-АСК за 24 години становила приблизно 60 %. Фракція неметаболізованого месалазину після перорального прийому становила близько 10 %.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Виразковий коліт: лікування загострень і профілактика рецидивів.
- Хвороба Крона: лікування загострень.

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

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

Спеціальних досліджень лікарської взаємодії не проводилось.

Під час комплексного лікування препаратом Салофальк та азатиоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном у деяких дослідженнях було виявлено більшу частоту мієлосупресивних ефектів, що нібито свідчить про наявність взаємодії, однак механізм взаємодії встановлений неповністю. Рекомендується регулярно контролювати рівень лейкоцитів, а режим дозування тіопуринів слід відкоригувати.

Є дані про те, що месалазин може знизити антикоагуляційну дію варфарину.

Можливе посилення гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини, токсичної дії метотрексату. Активність фуросеміду, спіронолактону, сульфаніламідів, рифампіцину, урикозуричних препаратів (пробенециду та сульфінпіразону) може слабшати. Месалазин може потенціювати небажану дію глюкокортикоїдів на слизову оболонку шлунка, зменшувати всмоктування дигоксину.

#### **Особливості застосування.**

Перед початком та під час лікування необхідно проводити дослідження крові (розгорнутий аналіз крові; показники функції печінки, такі як АЛТ або АСТ; креатинін у сироватці) і сечі (тестові смужки, осад) на вибір лікаря. Рекомендується проводити контроль через 14 днів від початку лікування, потім два-три рази з інтервалами 4 тижні.

Якщо результати досліджень нормальні, рутинні перевірки достатньо проводити кожні 3 місяці. Якщо ж розвиваються інші додаткові симптоми, аналізи необхідно зробити терміново.

З обережністю слід застосовувати хворим з порушенням функції печінки.

Месалазин не слід застосовувати пацієнтам з порушеннями функції нирок. Слід розглянути можливість ниркової токсичності, спричиненої месалазином, якщо функція нирок погіршується під час лікування. У такому випадку прийом таблеток Салофальк 500 мг слід негайно припинити.

При застосуванні месалазину повідомлялося про випадки нефролітіазу, в тому числі утворення каменів зі 100 % вмістом месалазину. Рекомендується забезпечити достатній прийом рідини під час лікування.

**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 фаринголарингеального болю. Таблетки Салофальк 500 мг слід відмінити у разі підозри або підтвердження захворювання на дискразію крові.

**Рідко повідомлялося про реакції гіперчутливості з боку серця (міокардит та перикардит), спричинені месалазином. У такому випадку слід негайно припинити застосування таблеток Салофальк 500 мг.**

Хворі з легневими захворюваннями, зокрема з астмою, повинні знаходитись під наглядом лікаря 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, пошкоджень 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.**

Хворі, які мають реакції гіперчутливості, включаючи судоми, гострий біль у животі, гарячку, сильний головний біль та висипання, на препарати, що містять сульфасалазин, повинні перебувати під наглядом від самого початку лікувального курсу месалазином. Якщо ж виникають реакції гострої непереносимості, такі як судоми, гострий біль у животі, гарячка, сильний головний біль та висипання, терапію слід негайно припинити.

У рідкісних випадках у пацієнтів, які перенесли резекцію кишечника / операцію на кишечнику в ілеоцекальній ділянці з видаленням ілеоцекального клапана, було помічено, що таблетки Салофальку у дозі 500 мг виводилися нерозчиненими у фекаліях через надмірно швидкий кишковий прохід.

Салофальк, таблетки по 500 мг. 1 кишковорозчинна таблетка Салофальку містить 49 мг натрію, що еквівалентно 2,5 %, рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію. Максимальна добова доза цього препарату еквівалентна 22 %, рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію. Вважається, що таблетки Салофальку мають високий вміст натрію. Це слід мати на увазі пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженням натрію (низькосольова дієта).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Даних щодо прийому месалазину вагітними жінками недостатньо. Проте дані про застосування месалазину обмеженої кількості вагітних вказують на відсутність його небажаного впливу на перебіг вагітності або на здоров'я плода та/або новонародженого. На сьогодні інші епідеміологічні дані стосовно препарату недоступні. Тільки в одному випадку після тривалого застосування месалазину у високій дозі (2–4 г перорально) впродовж вагітності повідомлялось про ниркову недостатність у новонародженого. Були повідомлення про порушення з боку системи крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія) у новонароджених, матері яких застосовували месалазин.

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

Таблетки Салофальку по 500 мг необхідно приймати протягом вагітності лише тоді, коли потенційна користь від застосування переважатиме можливий ризик.

N-ацетил-5-аміносаліцилова кислота і меншою мірою месалазин екскретуються у грудне молоко. На сьогодні є лише обмежений досвід застосування препарату жінкам у період годування груддю. Не можна виключити реакцій гіперчутливості, таких як діарея, у грудної дитини. Отже, таблетки Салофальку можна застосовувати у період годування груддю лише тоді, коли потенційна користь від застосування переважатиме можливий ризик. Якщо у грудної дитини розвинеться діарея, годування груддю слід припинити.

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

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не спостерігався. Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дорослі, пацієнти літнього віку та діти з масою тіла понад 40 кг

Залежно від клінічної потреби в кожному окремому випадку рекомендуються такі добові дози:

Препарат	Хвороба Крона, загострення	Виразковий коліт	
		Загострення	Профілактика рецидивів/тривала терапія
Месалазин (діюча речовина)	1,5-4,5 г	1,5-3,0 г	1,5 г
Салофальк, таблетки по 500 мг	від 1 таблетки 3 рази на добу до 3 таблеток 3 рази на добу	від 1 таблетки 3 рази на добу до 2 таблеток 3 рази на добу	по 1 таблетці 3 рази на добу

### Загальні рекомендації щодо застосування

Таблетки Салофальку потрібно приймати вранці, в обід і ввечері за 1 годину до їди. Таблетки потрібно ковтати цілими, не розжовуючи, з достатньою кількістю рідини.

Як при гострих станах при запаленні, так і при тривалому застосуванні для досягнення бажаного терапевтичного ефекту таблетки Салофальку потрібно приймати регулярно і постійно.

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

Для підтримки ремісії при виразковому коліті дозу можна знизити до 1,5 г месалазину на добу (дорослі і діти з масою тіла понад 40 кг).

### *Діти.*

Існують обмежені дані щодо застосування препарату дітям від 6 до 18 років. Таблетки Салофальк 500 мг застосовувати дітям з масою тіла понад 40 кг. Для дітей з масою тіла менше 40 кг слід розглянути інші лікарські форми.

### **Передозування.**

Дотепер про випадки інтоксикації та специфічні антидоти не повідомлялось.

Є дані про випадки передозування (наприклад, навмисне самогубство шляхом прийому високої

пероральної дози месалазину), які не вказують на ниркову або печінкову токсичність. Специфічного антитоду не існує, лікування повинно бути симптоматичним та підтримувальним. У разі необхідності застосовують внутрішньовенну інфузію електролітів (примусовий діурез).

### Побічні реакції.

Клас системи органів	Частота відповідно до MedDRA				
	Часто ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Рідко ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Дуже рідко ( $< 1/10000$ )	Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи				Зміни у складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія)	
Порушення з боку нервової системи	Головний біль		Запаморочення	Периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатному періоді)	<b>Ідіопатична внутрішньо-черепна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)</b>
Порушення з боку серця			Міокардит, перикардит		
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				Алергічні та фіброзні реакції легенів (включаючи диспное, кашель, бронхоспазм, альвеоліт, легеневу еозинофілію, інфільтрацію легенів, пневмоніт, плеврит)	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту			Абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання, гострий панкреатит		
Гепатобіліарна система			Холестатичний гепатит	Гепатит, печінкова недостатність	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів				Порушення функції нирок, включаючи гострий і хронічний інтестинальний нефрит, нефротичний синдром і ниркову недостатність	Нефролітіаз *

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висип, свербіж		Підвищена чутливість до сонячного світла та штучного ультрафіолетового випромінювання (фоточутливість)	Алопеція	Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)
Порушення опорно-рухового апарату та сполучної тканини			Артралгія	Міалгія, судоми	
Порушення з боку імунної системи				Реакції гіперчутливості, включаючи алергічні висипання, медикаментозну гарячку, вовчакоподібний синдром, панколіт, набряк Квінке	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз				Олігоспермія (оборотна)	
Загальні розлади			Астенія, втома		
Результати досліджень		Зміни показників функції печінки (збільшення трансаміназ та параметрів холестазу), зміни ферментів підшлункової залози (ліпаза та амілаза збільшені), кількість еозинофілів зросла			

\*Дивіться розділ «Особливості застосування».

Також можливі втома, парестезії, метгемоглобінемія, тривалий пронос, посилення симптомів коліту.

Механізм розвитку міокардиту, перикардиту, панкреатиту, нефриту і гепатиту у зв'язку із застосуванням месалазину невідомий; він може мати алергічну етіологію.

Слід зазначити, що деякі з цих розладів можна пояснити самим запаленням кишечника.

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 з лікуванням месалазином (див. розділ «Особливості застосування»).

## Фоточутливість

Повідомлялося про більш тяжкі реакції у пацієнтів із раніше існуючими шкірними захворюваннями, такими як atopічний дерматит та atopічна екзема.

## 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.** 3 роки. Не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 або 10 блістерів у коробці з картону.

**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.