

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САЛОФАЛЬК

(SALOFALK®)

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 супозиторій містить 1000 мг месалазину (5-аміносаліцилової кислоти);

допоміжна речовина: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії ректальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії світло-бежевого кольору, торпедоподібної форми, з рівною гладкою та непошкодженою поверхнею. Під час зберігання на поверхні може утворюватися білий наліт внаслідок перекристалізації твердих жирів.

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 дії

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

Було також продемонстровано вплив на концентрацію простагландинів у слизовій оболонці кишечника. Месалазин (5-аміносаліцилова кислота/5-АСК) може також діяти як поглинач радикалів реактивних сполук кисню.

Фармакодинамічний ефект

Месалазин при ректальному введенні діє переважним чином локально на слизову оболонку і підслизовий прошарок кишок. Клінічна ефективність і безпека супозиторіїв препарату Салофальк 1000 мг були перевірені на фазі III мультицентричних клінічних досліджень за участю 403 пацієнтів з підтвердженням за даними ендоскопії і гістології виразковим проктитом низької чи помірної активності. Середній індекс активності захворювання (ІАЗ) на початку досліджень становив $6,2 \pm 1,5$ (діапазон: 3–10). Пацієнти були рандомізовані на лікування із застосуванням одного супозиторія препарату Салофальк 1000 мг (група «1000×1») чи 3 супозиторіїв препарату Салофальк 500 мг щодобово (група «500×3») протягом 6 тижнів. Як первинний критерій ефективності було встановлено досягнення клінічної ремісії, визначеної як $ІАЗ < 4$, під час останнього візиту чи відміни препарату. За даними заключного аналітичного протоколу, 87,9 % пацієнтів із групи «1000×1» і 90,7 % із групи «500×3» знаходилися у стані клінічної ремісії (за результатами аналізу «intention-to-treat»: група «1000×1»: 84,0 %; група «500×3»: 84,7 %). Середній показник зміни ІАЗ порівняно з початковим рівнем становив -4,7 в обох групах. Ніяких серйозних, зумовлених лікувальними засобами побічних ефектів не спостерігалось.

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 у фармакологічно неактивну N-ацетил-5-аміносаліцилову кислоту (N-Ац-5-АСК). Очевидно, що ацетилювання не залежить від фенотипу ацетилювання у пацієнта. 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 препарату Салофальк, супозиторії ректальні по 1000 мг

Розподіл

Сцинтиграфічне дослідження з міченими технецієм супозиторіями препарату Салофальк 500 мг показало пік поширення супозиторія, що розтанув при температурі тіла, через 2-3 години. Поширення обмежене перш за все прямою кишкою і ректосигмоїдним відділом. Отже, супозиторії препарату Салофальк 1000 мг особливо

придатні для лікування проктиту (виразкового коліту прямої кишки).

Поглинання

У здорових суб'єктів середня концентрація 5-АСК в плазмі крові після одноразового ректального застосування 1000 мг месалазину (супозиторій препарату Салофальк 1000 мг) становила 192 ± 125 нг/мл (діапазон 19–557 нг/мл); при цьому концентрація головного метаболіту, N-ацетил-5-АСК, становила 402 ± 211 нг/мл (діапазон 57–1070 нг/мл). Максимальна концентрація 5-АСК в плазмі крові досягалась через $7,1 \pm 4,9$ год (діапазон 0,3–24 год).

Виведення

У здорових суб'єктів приблизно 14 % від введеної дози 5-АСК виводиться з сечею протягом 48 годин після одноразового ректального застосування 1000 мг месалазину (один супозиторій препарату Салофальк 1000 мг).

-

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування загострень виразкового коліту, обмеженого прямою кишкою (виразковий проктит).

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 взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.

У разі одночасного лікування препаратом Салофальк та азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном слід брати до уваги можливе підвищення мієлосупресивного ефекту азатіоприну, 6-меркаптопурину або тіогуаніну.

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

Особливості застосування.

На розсуд лікаря потрібно під час та після лікування робити аналізи крові (розгорнутий аналіз крові; параметри функції печінки, такі як АЛТ або АСТ; креатинін сироватки) та сечі (тестові смужки, осад). Орієнтовно аналізи рекомендується робити через 14 днів від початку лікування і потім ще 2–3 рази з інтервалами 4 тижні.

Якщо результати досліджень нормальні, рутинні перевірки можна проводити кожні 3 місяці,

але при появі інших додаткових симптомів аналізу необхідно зробити терміново.

З обережністю слід застосовувати хворим з порушенням функції печінки.

Не слід застосовувати месалазин при порушенні функції нирок. При погіршенні функції нирок упродовж лікування слід мати на увазі індуковану месалазином токсичність відносно нирок. У такому випадку застосування супозиторіїв препарату Салофальк 1000 мг 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-коричнєве 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 серйозну дискразію крові, пов'язану із застосуванням месалазину. Гематологічні дослідження слід проводити, якщо пацієнти страждають від незрозумілих кровотеч, синців, пурпури, анемії, гарячки або фаринголарингеального болю. Супозиторії препарату Салофальк 1000 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 супозиторіїв препарату Салофальк 1000 мг.

Пацієнтам з легеневиими захворюваннями, зокрема з астмою, слід 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**.

Пацієнтам, які мають реакції гіперчутливості на препарати, що містять сульфасалазин, слід перебувати під наглядом лікаря з самого початку лікувального курсу із застосуванням месалазину. При появі гострих симптомів непереносимості, таких як судоми, гострий біль у животі, гарячка, сильний головний біль та висипання, терапію супозиторіями препарату Салофальк 1000 мг слід негайно припинити.

Застосування під час вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватних даних про застосування месалазину вагітним жінкам немає. Проте дані про застосування обмеженій кількості вагітних вказують на відсутність небажаних впливів месалазину на перебіг вагітності або на здоров'я плода та (або) новонародженого. На сьогодні немає ніяких інших епідеміологічних даних стосовно цього препарату. Тільки в одному випадку після тривалого застосування месалазину у високій дозі (2–4 г перорально) впродовж вагітності повідомлялось 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.

Супозиторії препарату Салофальк 1000 мг необхідно застосовувати протягом вагітності лише тоді, коли очікувана користь від застосування переважатиме можливий ризик.

Лактація

N-ацетил-5-аміносаліцилова кислота і меншою мірою месалазин екскретуються у грудне молоко. На сьогодні є лише обмежений досвід застосування жінкам у період годування груддю. Не можна виключити реакцій гіперчутливості у грудної дитини, таких як діарея. Отже, супозиторії препарату Салофальк 1000 мг мають застосовуватись у період годування груддю лише тоді, коли очікувана користь для матері переважатиме можливий ризик для дитини. Якщо у грудної дитини розвинеться діарея, годування груддю слід припинити.

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

Месалазин не впливає чи має лише незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Цей лікарський засіб призначений тільки для ректального застосування.

Застосовувати супозиторії Салофальк 1000 мг бажано увечері перед сном.

Бажаного лікувального результату можна досягти лише при регулярному і постійному застосуванні препарату Салофальк, супозиторіїв ректальних по 1000 мг.

Тривалість застосування визначає лікар.

Дорослі та пацієнти літнього віку

Один супозиторій Салофальк 1000 мг вводять у пряму кишку 1 раз на добу (еквівалентно 1000 мг месалазину на добу).

Діти. Немає достатніх даних про застосування цього лікарського засобу дітям.

Передозування.

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

Побічні реакції.

У клінічних дослідженнях, що включали 248 учасників, приблизно у 3 % спостерігалися побічні реакції при застосуванні препарату Салофальк, супозиторіїв ректальних по 1000 мг. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, близько 0,8 %, та реакції з боку шлунково-кишкового тракту (запори приблизно у 0,8 % випадків; нудота, блювання і абдомінальний біль у 0,4 % випадків для кожної реакції).

При прийомі месалазину спостерігались такі побічні реакції:

Система органів	Частота відповідно до MedDRA			
	часті ($\geq 1/100$; < 1/10)	рідкісні ($\geq 1/10\,000$; < 1/1\,000)	дуже рідкісні (< 1/10\,000)	Частота невідома (неможливо оцінити на основі доступних даних)
Система крові і лімфатична система			Зміни у складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія)	
Нервова система		Головний біль, запаморочення	Периферична нейропатія	Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)
Серцево-судинна система		Міокардит, перикардит		

Органи дихання, грудної клітки та середостіння			Алергічні та фіброзні реакції легенів (включаючи диспное, кашель, бронхоспазм, альвеоліт, легеневу еозинофілію, інфільтрацію легенів, пневмоніт)	
Шлунково-кишковий тракт		Абдомінальний біль, діарея, метеоризм, нудота і блювання, запор	Гострий панкреатит	
Нирки і органи сечовиділення			Порушення функції нирок, включаючи гострий і хронічний інтестинальний нефрит і ниркову недостатність	Нефролітіаз*
Шкіра і її похідні	Висип, свербіж	Підвищена чутливість шкіри до сонячних і ультрафіолетових променів (фоточутливість).	Алопеція	Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)
Скелетно-м'язова система та сполучні тканини			Міалгія, артралгія, судоми	
Імунна система			Реакції гіперчутливості, включаючи алергічні висипання, медикаментозну гарячку, синдром червоного вовчака, панколіт, набряк Квінке	
Печінка і жовчний міхур			Зміни показників функції печінки (підвищення рівня трансаміназ і параметрів застою жовчі), гепатит, холестатичний гепатит, печінкова недостатність	
Репродуктивна система			Олігоспермія (оборотна)	

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

Повідомлялося про появу небажаних тяжких шкірних реакцій, 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

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. 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 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Упаковка.

По 5 супозиторіїв у стрипі, по 2 або 6 стрипів в 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.

