

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САЛОФАЛЬК

(SALOFALK®)

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 таблетка містить 250 мг месалазину (5-аміносаліцилової кислоти);

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

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 гідроксид жовтий (Е 172), макрогол 6000, акрилатний сополімер.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

250 мг: від масляно-жовтого до охряного кольору, гладенькі, круглі таблетки з невідполірованою поверхнею;

500 мг: 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 каналцях (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 250 мг

Розподіл

Комбіноване фармако-сцинтиграфічне/фармакокінетичне дослідження показало, що таблетки Салофальку 250 мг розчиняються в клубовій кишці приблизно через 3–4 години, якщо їх прийнято разом з їжею. Середній час знаходження в шлунку становить приблизно 3 години. Приблизно через 7 годин таблетки досягають ободової кишки.

В подальшому дослідженні на добровольцях час дуодено-ілеального транзиту становив приблизно 3 години, тоді як максимальна концентрація 5-АСК в просвіті клубової кишки вимірювалась через 7–8 годин після прийому таблеток з їжею. Приблизно 75 % дози месалазину досягає товстого кишечника в неметаболізованій формі.

Поглинання

Вивільнення месалазину з таблеток Салофальку 250 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 (3×2 таблетки Салофальку 250 мг) за сталих умов $2,1 \pm 1,7$ мкг/мл для месалазину і $2,8 \pm 1,7$ мкг/мл – для метаболіту N-Ац-5-АСК.

Виведення

При тривалій терапії таблетками Салофальку 250 мг із застосуванням дози 500 мг месалазину тричі на добу (за сталих умов) загальна швидкість ниркового виведення месалазину і N-Ац-5-АСК становила приблизно 55 % (через 24 години після останнього прийому). Фракція неметаболізованого месалазину становила близько 5 %. Час напіввиведення становив 0,7–2,4 години (в середньому $1,4 \pm 0,6$ години) при дозі месалазину 500 мг тричі на добу.

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 = 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 азатіоприном, 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.

Потрібно з обережністю застосовувати Салофальк хворим з порушенням функції нирок. Необхідно регулярно контролювати функцію нирок, а саме вимірювати рівень азоту сечовини крові, креатиніну у пацієнтів з протеїнурією.

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

При погіршенні функції нирок впродовж лікування слід мати на увазі індуковану месалазином токсичність відносно нирок.

Хворі з легeneвими захворюваннями, зокрема з астмою, повинні знаходитись під наглядом лікаря протягом курсу лікування таблетками Салофальку.

Небажані тяжкі шкірні реакції

Повідомлялося про появу небажаних тяжких шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), пов'язаних з 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.

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 таблетками Салофальку. 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 250 мг виводилися нерозчиненими у фекаліях через надмірно швидкий кишковий прохід.

Салофальк, таблетки по 250 мг. 1 кишковорозчинна таблетка Салофальку містить 48 мг натрію, що еквівалентно 2,4 %, рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію. Максимальна добова доза цього препарату еквівалентна 42,9 %, 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).

Немає потреби зменшувати дозування для пацієнтів літнього віку.

Салофальк, таблетки по 500 мг. 1 кишковорозчинна таблетка Салофальку містить 2,1 ммоль 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 кишковорозчинних таблеток Салофальку 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 250 мг та по 500 мг необхідно приймати протягом вагітності лише тоді, коли потенційна користь від застосування переважає можливий ризик.

Н-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 переважає 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.

Салофальк, 250 мг

Дорослі та пацієнти літнього віку

Для лікування хронічних запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) можна застосовувати як таблетки Салофальку по 250 мг, так і Салофальку по 500 мг.

У разі необхідності дозування, що перевищує 1,5 г месалазину на добу, рекомендовано застосовувати таблетки Салофальку по 500 мг.

Залежно від клінічної потреби в кожному окремому випадку для лікування дорослих 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 250 мг	від 2 таблеток 3 рази на добу до 6 таблеток 3 рази на добу	від 2 таблеток 3 рази на добу до 4 таблеток 3 рази на добу	2 таблетки 3 рази на добу

Діти віком до 6 років

Таблетки Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років. Існують обмежені дані щодо застосування препарату дітям віком від 6 до 18 років.

Діти віком від 6 років

При гострих нападах залежно від тяжкості захворювання призначають дозу 30–50 мг месалазину/кг маси тіла/добу, яку розподіляють на 3 прийоми. Максимальна доза – 75 мг месалазину/кг маси тіла/добу. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

Для профілактики рецидивів (неспецифічний виразковий коліт) препарат призначають індивідуально, починаючи з дози 15–30 мг месалазину/кг маси тіла/добу, яку розподіляють на 2–3 прийоми. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

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

Для лікування дітей віком від 6 років рекомендуються такі добові дози:

Препарат	Хвороба Крона, загострення	Виразковий коліт	
		Загострення	Профілактика рецидивів/тривала терапія
Месалазин (діюча речовина)	0,75-2,25 г	0,75-1,5 г	0,75 г
Салофальк, таблетки по 250 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

Салофальк, 500 мг

Якщо рекомендована доза перевищує 1,5 г месалазину на добу, зазвичай застосовують

таблетки Салофальку по 500 мг.

Дорослі та пацієнти літнього віку

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

Діти віком до 6 років

Таблетки Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років. Існують обмежені дані щодо застосування препарату дітям від 6 до 18 років.

Діти віком від 6 років

При гострих нападах залежно від тяжкості захворювання призначають дозу 30–50 мг месалазину/кг маси тіла/добу, яку розподіляють на 3 прийоми. Максимальна доза – 75 мг месалазину/кг маси тіла/добу. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

Для профілактики рецидивів (неспецифічний виразковий коліт) препарат призначають індивідуально, починаючи з дози 15–30 мг месалазину/кг маси тіла/добу, яку розподіляють на 2–3 прийоми. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

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

Залежно від клінічних потреб і маси тіла (до 40 кг) дитини слід прийняти рішення, який вид таблеток слід застосовувати: Салофальк, 250 мг, або Салофальк, 500 мг.

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.

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) до 0,75 мг месалазину на добу (діти/підлітки).

Діти.

Таблетки Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років. Існують обмежені дані щодо застосування препарату дітям від 6 до 18 років.

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 антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним та підтримувальним. У разі необхідності застосовують внутрішньовенну інфузію електролітів (примусовий діурез).

Побічні реакції.

Система органів	Частота відповідно до MedDRA				
	Час-то ($\geq 1/10$ до < 1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до < 1/100)	Рідко ($\geq 1/10000$ до < 1/1000)	Дуже рідко ($\geq 1/10000$)	Частота невідома (немож-ливо оцінити за наявними даними)
Система крові і лімфатична система				Зміни у складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцито-пенія)	
Нервова система	Голо-вний біль		Запаморочення	Периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатному періоді)	
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, плеврит)	
Шлунково-кишковий тракт			Абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання, гострий панкреатит		
Гепатобіліарна система			Холестатичний гепатит	Гепатит	
Нирки та жовчний міхур				Порушення функції нирок, включаючи гострий і хронічний інтестинальний нефрит, нефротичний синдром і ниркову недостатність	Нефролітіаз *
Шкіра і її похідні			Підвищена чутливість до сонячного світла та штучного ультрафіолетового випромінювання (фоточутливість)	Алопеція	Синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)
Скелетно-м'язова система та сполучні тканини			Артралгія	Міалгія, судоми	
Імунна система				Реакції гіперчутливості, включаючи алергічні висипання, медикаментозну гарячку, вовчакоподібний синдром, панколіт, набряк Квінке	
Печінка і жовчний міхур				Зміни у параметрах функції печінки (підвищення активності трансаміназ і параметри застою жовчі), гепатит, холестатичний гепатит, печінкова недостатність	
Репродуктивна система та молочні залози				Олігоспермія (оборотна)	
Загальні розлади			Астенія, втома		

Дослідження		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 появу небажаних тяжких шкірних реакцій, включаючи 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 підозрювані побічні реакції після отримання дозволу на реалізацію лікарського засобу є дуже важливим. Це дає змогу постійно контролювати баланс користі/ризиків застосування лікарського засобу. Медичні працівники просять повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції через

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

(Федеральний інститут лікарських засобів та медичних виробів)

Відділ Фармаконагляду

Курт-Георг-Кізінгер-Аллі 3

53175 Бонн

www.bfarm.de

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, Німеччина / Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany.