

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## САЛОФАЛЬК (SALOFALK®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* месалазин;

1 пакетик (930 мг гранул) містить месалазину 500 мг або 1 пакетик (1860 мг гранул) містить месалазину 1000 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, поліакрилатна дисперсія, магнію стеарат, емульсія симетикону, метакрилатний сополімер (тип А), триетилцитрат, тальк, титану діоксид (Е 171), натрію карбоксиметилцелюлоза, аспартам (Е 951), кислота лимонна безводна, солодкий ванільний ароматизатор, повідон.

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

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

### **Фармакотерапевтична група.**

Протизапальні засоби, що застосовуються для лікування захворювань кишечника.

Код АТХ А07Е С02.

### **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) зв'язує вільні радикали.

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. Гранули Салофальку є резистентними до шлункового соку, і месалазин з них вивільнюється залежно від рН-середовища завдяки покриттю еудражітом І; пролонговане вивільнення забезпечується структурою матриці гранул.

Доклінічні дані, що базуються на традиційних дослідженнях щодо безпеки, фармакології, генотоксичності, канцерогенності (на щурах) або токсичності для 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 ацетилювального фенотипу хворого. Деяке ацетилювання також відбувається завдяки дії бактеріям 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 % від загальної введеної пероральної дози месалазину проникає у грудне молоко, переважно у вигляді N-Ац-5-АСК.

### Особливості гранул Салофальку

#### *Розподіл*

Завдяки розміру гранул близько 1 мм їх потрапляння зі шлунка до дванадцятипалої кишки відбувається швидко.

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 % від пероральної дози. Час напіввиведення становив в цьому дослідженні 4,4 години.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування загострень та профілактика рецидивів виразкового коліту.

#### ***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 міелосупресивних ефектів, що нібито свідчить про наявність взаємодії, однак механізм взаємодії встановлений не повністю. 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.

Можливе зменшення вивільнення месалазину із гранул внаслідок зниження рН, викликаного метаболізмом лактулози під впливом бактерій.

#### ***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.

Потрібно з обережністю застосовувати гранули Салофальку хворим з порушеною функцією нирок.

Необхідно регулярно контролювати функцію нирок, а саме вимірювати рівень азоту сечовини крові, креатиніну у пацієнтів з протеїнурією.

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

Хворим з легеневиими захворюваннями, зокрема з астмою, необхідно перебувати під наглядом протягом курсу лікування гранулами Салофальку.

Хворим, які мають реакції гіперчутливості, включаючи судоми, гострий біль у животі, гарячку, сильний головний біль та висип, на препарати, що містять сульфасалазин, необхідно перебувати під наглядом лікаря від самого початку лікувального курсу із застосуванням гранул Салофальку. У випадку виникнення гострих симптомів непереносимості терапію слід негайно припинити.

Пацієнтам, хворим на фенілкетонурію, слід мати на увазі, що гранули Салофальку містять підсолоджувач аспартам, що еквівалентно 0,56 мг (гранули Салофальку 500 мг), 1,12 мг (гранули Салофальку 1000 мг) фенілаланіну.

Немає потреби зменшувати дози пацієнтам літнього віку.

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

Даних про застосування кишковорозчинних гранул Салофальку з пролонгованим вивільненням вагітним жінкам недостатньо, проте дані про застосування препарату обмеженої 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 одному-єдиному випадку після тривалого застосування упродовж вагітності месалазину у високій дозі (2-4 г перорально) повідомлялося 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.

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

N-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.***

Взагалі ніякого впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не спостерігається. У випадках, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

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

*Дорослі та люди літнього віку*

#### Лікування загострень виразкового коліту

Приймають один раз на добу 3 пакетики Салофальку 500 мг або 3 пакетики Салофальку 1000 мг (що еквівалентно 1,5-3,0 г месалазину щодобово), краще зранку, відповідно до індивідуальної клінічної потреби.

Для зручності, можна також розділити призначену добову дозу на 3 прийоми (по 1 пакету Салофальку гранули по 500 мг 3 рази на день або по 1 пакету Салофальку гранули по 1000 мг 3 рази на день).

Для профілактики рецидивів виразкового коліту (підтримання ремісії):

по 1 пакету Салофальку, 500 мг 3 рази на день, що еквівалентно 1,5 г месалазину на день.

Для пацієнтів, які знаходяться в групі підвищеного ризику рецидиву з медичних причин або через труднощі, пов'язані з дотриманням режиму застосування трьох щоденних доз, 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 у цій віковій групі.

*Діти віком від 6 років*

Залежно від тяжкості захворювання під час загострення слід давати 30-50 мг месалазину/кг маси тіла/добу 1 раз на день, переважно зранку, або розподілити на 3 прийоми. Максимальна доза: 75 мг/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, поділені на декілька прийомів

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

Гранули Салофальку не можна розжовувати. Вміст пакетика “Грану-Стикс” 500 мг або 1000 мг 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.

Зазвичай загострення виразкового коліту стихають протягом 8–12 тижнів; для більшості пацієнтів дозу можна зменшити до підтримувальної.

Тривалість застосування визначає лікар.

**Діти.** Гранули Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років через відсутність досвіду застосування препарату у цій віковій групі. Існують обмежені дані щодо застосування у дітей 6-18 років.

### **Передозування.**

Є дані про випадки передозування (наприклад навмисне скоєння самогубства високою пероральною дозою месалазину), що не вказують на ниркову або печінкову токсичність. На сьогодні про випадки інтоксикації та специфічні антидоти не повідомлялось. 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	
	рідкісні (□ 1/10000; □ 1/1000)	дуже рідкісні (□ 1/10000)
Система крові і лімфатична система		Зміни у складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія), метгемоглобінемія

Нервова система	Головний біль, запаморочення	Периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатному періоді), парестезії
Серцева діяльність	Міокардит, перикардит	
Органи дихання, грудної клітки та середостіння		Алергічні та фіброзні реакції легенів (включаючи диспное, кашель, бронхоспазм, альвеоліт, легеневу еозонофілію, інфільтрацію легенів, пневмоніт, плеврит)
Шлунково-кишковий тракт	Абдомінальний біль, діарея, метеоризм, нудота і блювання	Гострий панкреатит, посилення симптомів коліту, тривалий понос
Нирки		Порушення функції нирок, включаючи гострий і хронічний інтестинальний нефрит, нефротичний синдром і ниркову недостатність
Шкіра і її похідні		Алопеція
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 у параметрах функції печінки (підвищення активності трансаміназ і параметри застою жовчі), гепатит, холестатичний гепатит, печінкова недостатність
Репродуктивна система		Олігоспермія (оборотна)
Загальні розлади		Втома

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.

**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.**

Салофальк, гранули 500 мг:

По 930 мг гранул у пакетиках «Грану-Стикс»; по 50 пакетиків у коробці з картону.

Салофальк, гранули 1000 мг:

По 1860 мг гранул у пакетиках «Грану-Стикс»; по 50 пакетиків у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

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

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

Ляйненвеберштрассе 5, Д-79108 Фрайбург, Німеччина / Leinenweberstraße 5, D-79108 Freiburg, Germany.