

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Салкрозин 500 mg гастрорезистентни таблети.

Салкрозин 500 mg супозитории.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета Салкрозин содржи 500 mg месалазин.

Една супозиторија Салкрозин содржи 500 mg месалазин.

Ексципиенси со познат ефект:

Салкрозин 500 mg гастрорезистентни таблети

1 таблета содржи 2.13 mmol натриум (49 mg)

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентни таблети.

Супозитории.

Супозиториите се во форма на бело-сивкасто до бледо црвенкасто-виолетово торпедо.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Таблетите Салкрозин се употребуваат во:

- Третман на акутна фаза на благ или умерен улцеративен колитис.
- Одржување на ремисија на улцеративен колитис (вклучително и пациенти кои не толерираат салазосулфапиридин).
- Третман на акутна фаза на Кророва болести одржување на ремисија на Кророва болест.

Салкрозин супозиториите се употребуваат во:

- Третман на акутна фаза на дистален улцеративен колитис (проктитис и проктосигмоидитис) и за одржување третман на ремисија на дистален улцеративен колитис (проктитис и проктосигмоидитис).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



За време на акутната воспалителна фаза и при долготрајна терапија за одржување, пациентот мора точно да го следи третманот утврден од лекарот за да се обезбеди препорачаниот терапевтски ефект.

Дозата треба да се прилагоди според одговорот на пациентот. Се препорачува следниот начин на дозирање:

Возрасни:

Салкрозин 500 mg гастрорезистентни таблети

- Улцеративен колитис (акутна фаза): 1,5 - 4,0 g месалазин/ден, поделен во 3 дневни дози. Доза од 4 g се препорачува кај пациенти кои не реагираат на пониски дози на месалазин. Ефикасноста на третманот мора да се оценува 8 недели по отпочнувањето.
- Улцеративен колитис (одржување на ремисија): 1,5 g - 3,0 g месалазин/ден, еднаш дневно или поделен во 3 дневни дози. Доза од 3 g се препорачува кај пациенти кои не реагираат на пониски дози на месалазин или кај пациенти кај кои се потребни повисоки дози за време на акутната фаза.
- Кронова болест (акутна фаза и одржување на ремисија): 1,5 g месалазин/ден, поделен во 3 дневни дози.

Салкрозин 500 mg супозитории

До 3 супозитории на ден, во три различни дози, последната се администрира пред спиење.

Постари лица

Не се спроведени студии. Употребата на Салкрозин кај постари лица мора да биде претпазлива и секогаш ограничена на пациенти со нормална бубрежна функција.

Детска популација

Безбедноста и ефикасноста на месалазин не е етаблирана кај деца и адолесценти на возраст до 18 години. Салкрозин не се препорачува кај деца под 5 години.

Начин на употреба

Салкрозин 500 mg гастрорезистентни таблети:

За перорална употреба.

Таблетите треба да се земат цели пред оброк со малку течност.

Салкрозин 500 mg супозитории:

Само за ректална употреба.



Се препорачува раздвижување на дебелото црево пред администрање на супозиториите.

Супозиториите треба да се вметнат додека пациентот лежи на левата страна и препорачливо е да остане во оваа положба приближно 1 час.

Супозиториите треба да се вметнат длабоко во анусот и да се задржат во ректумот 1-3 часа за зголемување на ефикасноста.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1
- Историја за хиперсензитивност на ацетилсалицилна киселина и нејзини деривати
- Тешко нарушување на хепаталната и реналната функција
- Хеморагична дијатеза

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба

Потребна е претпазливост при употребата на Салкрозин во следниве случаи:

- Тестовите на крвта (комплетна крвна слика, параметри на функцијата на црниот дроб како што се трансаминази, креатинин) и тестови на урина треба да се направат две недели по започнувањето на третманот и во интервали од 4 недели во текот на 3 месеци. Доколку резултатите се нормални, последователните тестови треба да се прават на секои 3 месеци. Доколку се појават дополнителни симптоми, тестовите треба да се направат веднаш.
- Пациенти со тешка црнодробна или бубрежна инсуфициенција. Бидејќи 5-ASA се отстранува главно со ацетилација и последователно со екскреција преку урина, пациентите со нарушена функција на црниот дроб или бубрежна слабост треба внимателно да се мониторираат. Затоа се препорачува да се направат тестови за функцијата на црниот дроб и бубрезите пред започнување и редовно за време на третманот. Третманот со Салкрозин треба веднаш да се прекине доколку има докази за бубрежно оштетување. Кај пациенти кои развиваат бубрежна инсуфициенција за време на третманот, треба да се земе во предвид нефротоксичност индуцирана од месалазин.
- Постојат извештаи за зголемување на нивото на ензимите на црниот дроб кај пациенти кои земаат лекови со месалазин. Функцијата на црниот дроб треба да се евалуира пред и за време на третманот според медицинските критериуми. Се препорачува претпазливост доколку Салкрозин се дава на пациенти со хепатално оштетување (видете во делот 4.3 Контраиндикации).
- Пациенти со историја на хиперсензитивност на сулфасалазин треба да бидат под внимателен медицински мониторинг. Доколку се појават

акутни реакции на нетолеранција, како што се стомачни грчеви, акутна абдоминална болка, треска, силна главоболка и осип на кожата, третманот треба веднаш да се прекине.

- Салкрозин 500 mg гастрорезистентните таблети не смее да се употребуваат истовремено со лаксативи како што се лактулоза или слично, затоа што тие ја намалуваат pH вредноста на фецесот и може да го попречат ослободувањето на активната супстанција.
- Случаи на нефролитијаза биле пријавени со употребата на месалазин, вклучувајќи камења со 100% содржина на месалазин. Се препорачува да се внесуваат доволни количини на течност за време на лекувањето.
- Пациентите со белодробни заболувања, особено со астма, треба внимателно да се следат за време на третманот.
- Ретки се пријавите на месалазин-индуцирани реакции на срцева хиперсензитивност (мио- и перикардитис). Треба да се внимава кога се користи месалазин за лекување на пациенти со состојби кои ги предиспонираат за миокардитис или перикардитис. Ако постои сомневање за реакција на срцева хиперсензитивност, производи што содржат месалазин не треба повторно да се администрираат.
- Во ретки прилики, пријавени се сериозни крвни дискразии по третман со месалазин. Тестирање на крвта треба да се направи ако пациентот има необјаснето крварење, модринки, пурпура, анемија, треска или фаринголарингеална болка. Третманот со Салкрозин треба да се прекине во случај на сомневање на крвна дискразија (видете ги деловите 4.3 и 4.5).
- Се препорачува претпазливост при лекување на пациенти со активен гастричен или дуоденален улкус.
- Месалазин може да предизвика црвено-кафена промена на бојата на урината по контакт со избелувач со натриум хипохлорит (на пр. во тоалети чистени со натриум хипохлорит кој што се содржи во одредени избелувачи).
- Пријавени се сериозни кожни несакани реакции, вклучувајќи реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), поврзани со терапијата со месалазин. Терапијата со месалазин треба да се прекине при првата појава на знаци и симптоми на сериозни кожни реакции, како кожен осип, мукозни лезии, или било кој друг знак за хиперсензитивност.

Предупредувања за ексципиентите

Таблетите Салкрозин содржат 49 mg натриум во една таблета, што е еквивалент на 2.5% на максималниот дневен внес на натриум препорачан од СЗО кај возрасни.

Лекот е со висока содржина на натриум, што треба да се земе во предвид кај пациенти со препорачан намален внес на натриум.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Како што е случај и со други салицилати, месалазин може:



- Да го намали ефектот на кумаринските антикоагуланси како варфарин.
- Да го зголеми хипогликемиското дејство на сулфонилуреата.
- Да го антагонизира урикозурниот ефект на пробенецид и сулфинпирон.
- Да покаже токсичност на салицилати во дози пониски од вообичаеното кога се администрира истовремено со фуросемид, поради компетитивните места за бубрежна екскреција.
- Да го зголеми ризикот од несакани бубрежни реакции со истовремена употреба на познати нефротоксични агенси, вклучувајќи нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и азатиоприн.
- Да ги зголеми миелосупресивните ефекти на азатиоприн, 6-меркаптопурин или тиогванин. Се препорачува претпазливост кај пациенти третирани со азатиоприн, 6-меркаптопурин или тиогванин и месалазин бидејќи тоа може да ја зголеми можноста за појава на крвна дискразија. Хематолошките параметри (особено леукоцитите и тромбоцитите) треба редовно да се следат, особено на почетокот на оваа терапевтска комбинација.
- Да го намали натриуретичниот ефект на спиронолактон.
- Да ја одложи екскрецијата на метотрексат.
- Лаксативи како што се лактулоза или слични може да го спречат ослободувањето на месалазин од таблетата со што се намалува ефектот (видете Дел 4.4. Посебни мерки на претпазливости посебни предупредувања за употреба).

4.6. Фертилност, бременост и доење

Месалазин не треба да се користи за време на бременост и доење, освен кога лекарот смета дека потенцијалните придобивки од третманот ги надминуваат можните ризици. Самата основна состојба (воспалителна болест на дебелото црево (IBD)) може да ги зголеми ризиците за исходот на бременоста.

Бременост

Познато е дека месалазин ја преминува плацентарната бариера и неговата концентрација во плазмата на папочната врвца е помала од концентрацијата во плазмата на мајката. Метаболитот ацетилмесалазин се наоѓа во слични концентрации во папочната врвца и во плазмата на мајката. Студиите на животни со орален месалазин не покажуваат директни или индиректни негативни ефекти врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој.

Не постојат соодветни и добро контролирани студии за употребата на месалазин кај бремени жени. Ограничените објавени податоци за месалазин кај луѓето не покажуваат зголемување на вкупната стапка на вродени малформации.



Некои податоци покажуваат зголемување на стапката на предвремено породување, мртвородени деца и ниска родилна тежина. Сепак, овие негативни исходи од бременоста се исто така поврзани со активното воспалително заболување на цревата.

Пријавени се нарушувања на крвта (леукопенија, тромбоцитопенија, анемија) кај новороденчиња од мајки третирани со месалазин.

Во еден случај, по долготрајна употреба на висока доза на месалазин (2-4 g, орално) за време на бременоста, била пријавена ренална инсуфициенција кај новороденчето.

Доење

Месалазин се излачува во мајчиното млеко. Концентрацијата на месалазин во мајчиното млеко е помала отколку во крвта на мајката, додека метаболитот ацетилмесалазин се појавува во повисока или слична концентрација. Не се спроведени контролирани студии со месалазин за време на доењето.

До денес, достапно е само ограничено искуство за време на доењето кај жени по орална апликација.

Не може да се исклучат реакции на преосетливост како што е дијареа. Доколку кај доенчето се јави дијареа, доењето треба да се прекине.

Фертилноост

Студиите на животни не покажаа никакви ефекти на месалазин врз плодноста кај мажите или кај жените (видете Дел 5.3).

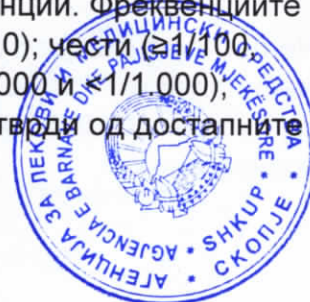
Нема или има ограничен број на податоци за ефектот на месалазин врз плодноста кај луѓето.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се изведени студии за ефектите на месалазин врз способноста за возење и ракување со машини. Салкрозин нема или има незначително влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Несаканите реакции пријавени со месалазин се наведени подолу, класифицирани според органските системи и фреквенции. Фреквенциите се дефинирани на следниов начин: Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ и $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$) и непознати (не може да се утврди од достапните податоци).



Класа на системски органи	Фреквенција според MedDRA конвенцијата		
	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)	Непознати (не може да се утврди од достапните податоци)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Промени на крвната слика (агранулоцитоза, панцитопенија, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, апластична анемија)	
Нарушувања на имунолошкиот систем		Реакции на преосетливост како што се алергиски егзантем, треска од лекови, синдром на лупус еритематозус, панкреатит.	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица	Периферна невропатија	
Срцеви нарушувања	Миокардитис, перикардитис		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Белодробни алергиски реакции (отежнато дишење, кашлица, алергиски алвеолитис, еозинофилна пневмонија, пулмонална инфилтрација, пневмонитис)	
Гастроинтестинални и нарушувања	Нелагодност, гадење, абдоминална болка, дијареа, надуеност, повраќање	Акутен панкреатит Влошување на симптомите на колитис	
Хепатобилијарни нарушувања		Промени во параметрите на функцијата на црниот дроб (зголемување на параметрите на трансаминази и холестаза), хепатитис, холестатичен хепатитис	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Фотосензитивно ст*	Алопеција, еритема мултиформе	Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), Стивенс-Џонсон синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)**



Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво		Мијалгија, артралгија	
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Интерстицијален нефритис Бубрежна инсуфициенција Нефротски синдром	Нефролитијаза
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		Олигоспермија (реверзибилна)	

*Фотосензибилност

Забележани се сериозни реакции кај пациенти со претходно постоечки состојби на кожата, како што се атопичен дерматитис и атопичен егзем.

**Пријавени се сериозни кожни несакани реакции, вклучувајќи реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), поврзани со терапијата со месалазин (видете Дел 4.4.).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства после регистрирањето на лекот е важно. Ова овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот.

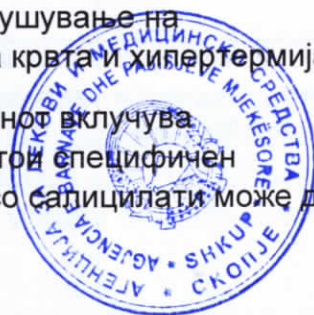
Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Не се опишани случаи на предозирање до денес за препарати кои се употребуваат ректално.

Месалазин е аминосалицилат, а знаците на токсичност на салицилатите вклучуваат тинитус, вртоглавица, главоболка, конфузија, поспаност, пулмонален едем, дехидратација како резултат на потење, дијареа и повраќање, хипогликемија, хипервентиација, нарушување на рамнотежата на електролитите и pH-вредноста на крвта и хипертермија.

Во случај на внесување премногу таблети, третманот вклучува симптоматски мерки и мерки за поддршка. Не постои специфичен антидот. Конвенционалниот третман при труење со салицилати може да биде корисен во случај на акутно предозирање.



Хипогликемијата и нерамнотежата на течности и електролити треба да се коригираат со примена на соодветна терапија. Треба да се одржува соодветна бубрежна функција.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Аминосалицилна киселина и слични супстанции, АТЦ код: A07EC02.

Месалазин е една од двете компоненти на сулфасалазин, другата е сулфапиридин. Додека месалазин е активната фракција, сулфапиридин е одговорен за најголемиот дел несакани реакции поврзани со терапијата со сулфасалазин.

Механизам на дејство

Иако антиинфламаторниот механизам на дејство на 5-ASA е непознат, следните можат да се земат во предвид:

- Инхибиција на синтезата на простагландин (патека на инхибиција на циклооксигеназа), намалувањена воспалителното дејство на простагландинот.
- Инхибиција на синтезата на хемотактичен леукотриен (патека за инхибиција на липооксигеназа), заради што се намалува воспалението.
- Инхибиција на хемотакса на макрофаги и неутрофили во отеченото ткиво.

Најновите податоци сугерираат дека 5-ASA е биолошки антиоксиданс и неговата активност се базира во навлегувањето на радикалите без кислород. Во оваа активност, 5-ASA се разликува од сулфасалазин, сулфапиридин, N-ацетил-5-ASA (Ac-5-ASA) и други салицилати.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Орална администрација. После администрацијата на орални дози од 500 mg месалазин три пати на ден кај пациенти со улцеративен колитис или Крнова болест, просечните стабилни состојби на плазма концентрации на 5-ASA и Ac-5-ASA (главен метаболит) се 0,7 µg/ml и 1,2 µg/ml, соодветно. Највисоките нивоа во плазмата кај ретардните форми на ослободување се добиваат 5 часа после администрација. Повратот (кај највисоката доза) во урината (44%) и фецесот (35%) покажува дека 5-ASA е достапен за локално и системско дејствување. Кај здрави субјекти на гладно, пикот на плазма концентрацијата од 1,3 µg/ml и 2,3 µg/ml од 5-ASA и Ac-5-ASA соодветно е добиен 6 часа по администрацијата.

Ректална администрација на супозитории. Администрацијата на супозиториите месалазин 500 mg три пати на ден кај пациенти со улцеративен колитис овозможува постојани концентрации на плазмата



на 5-ASA и N-acetyl-5-ASA од 0,10 µg/ml и 0,50 µg/ml, соодветно. Системската расположивост, мерено врз основа на закрепнување на уринарниот систем, учествува со 13%. Кај здрави субјекти при администрирани супозитории месалазин 500 mg забележана е ниска системска расположивост од 10,8%.

Метаболизам или биотрансформација

Ацетилацијата на 5-ASA се јавува во црниот дроб и сидот на дебелото црево, без оглед на статусот на ацетилаторот. Изгледа дека процесот на ацетилација е заситен; сепак, во терапевтски дози (250-500 mg) ниту пикот на плазма концентрацијата, ниту областа под кривата на плазма концентрацијата наспроти времето за 5-ASA покажува какво било отстапување од линеарноста на дозата во стабилна состојба.

Клиренс

По орална администрација, 5-ASA се исфрла во висок процент како Ac-5-ASA и прекуурината и фецесот. Всушност, над 90% од лекот што е идентификуван во урината е во форма на метаболит. По ректална администрација, 5-ASA се исфрла главно непроменета во фецесот.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци засновани врз конвенционалната фармакологија, генотоксичност, карциногеност и студиите за репродукција не покажале посебен ризик за луѓето.

Забележана е бубрежна токсичност во студии на токсичност со повторено дозирање со администрација на високи дози на месалазин. Клиничката важност на овој наод е непозната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Салкрозин 500 mg таблети:

Јадро:

Безводен натриум карбонат

Глицин

Повидон

Микрокристална целулоза

Натриум карбоксиметил целулоза

Колоиден силициум оксид, безводен

Калциум стеарат



Обвивка:

Метакрилна киселина и етил акрилат кополимер (1:1) 30% дисперзија

Метакрилна киселина и метил метакрилат кополимер (1:1)

Метакрилна киселина и метил метакрилат кополимер (1:2)

Дибутилсебакат

Повидон

Микронизиран талк

Титан диоксид (E-171)

Полиетиленгликол 6000

Железен оксид жолт (E-172)

Железен оксид црвен (E-172)

Изопропил алкохол.

Салкрозин 500 mg супозитории

Полусинтетски цврсти глицериди

6.2. Инкомпатибилност

Непозната.

6.3. Рок на употреба

Салкрозин 500 mg таблети: 4 години.

Салкрозин 500 mg супозитории: 4 години.

6.4. Начин на чување

Салкрозин 500 mg таблети

Не се потребни посебни услови за чување.

Салкрозин 500 mg супозитории

Чувајте ги на температура под 30°C, во оригиналното пакување заштитени од светлина.

6.5. Природа и содржина на пакување

Салкрозин 500 mg таблети:

Пакување со 10 Алу/Алу блистери x 10 обложени таблети, овални (капсуларна форма), портокалови



Салкрозин 500 mg супозитории:

Бел PVC/PE блистер што содржи 12 непрофирни беж супозитории.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Неупотребениот лек и сите материјали кои биле во контакт со него треба да се отстранат во согласност со важечката регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

Бионика Фармацеутикалс
Ул. „Скупи“ бр. 57
1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

Салкрозин 500 mg таблети: 11-5239/2

Салкрозин 500 mg супозитории: 11-9749/2

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА

Салкрозин 500 mg таблети: 14.09.2021

Салкрозин 500 mg супозитории: 10.12.2021

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2023

