

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Salofalk/Салофалк500 mg гастро-резистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една гастро-резистентна таблета содржи 500 mgмесалазин.

Експципиенс со познат ефект: натриум карбонати кроскармелоза натриум

За целосна листа на експципиенси, видете го делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастро-резистентна таблета

Изглед: округли, со светло жолта до окер боја гастро-резистентни таблети, мат со мазна површина; без белези

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Третман на акутни епизоди и одржување на ремисија на улцеративен колитис.
- Третман на акутни епизоди на Кронова болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и постари лица

Во зависност од индивидуалните клинички потреби на секој индивидуален случај, се препорачуваат следните дневни дози:

	Кронова болест	Улцеративен колитис	
	Акутна епизода	Акутна епизода	Превенција на рецидив/ Терапија на одржување
Месалазин (активна супстанција)	1.5 g - 4.5 g	1.5 g- 3.0 g	1.5 g
Салофалк500 mg, таблети	3 x1 до 3 x3	3 x1 до 3 x2	3 x1

Педијатриска популација

Постојат само лимитирани докази во однос на ефикасноста кај деца (на возраст од 6 до 18 години).

Деца на возраст од 6 години и постари

Активно заболување



Да се одреди индивидуално, започнувајќи со 30-50 mg/kg телесна тежина/дневно во поделени дози. Максимална доза: 75 mg/kg телесна тежина/дневно. Вкупната доза не смее да е поголема од максималната доза за возрасни.

Терапија на одржување (улцеративен колитис)

Да се одреди индивидуално, започнувајќи со 15-30 mg/kg телесна тежина/дневно во поделени дози. Вкупната доза не смее да е поголема од препорачаните дози за возрасни.

Генерално се препорачува половина од дозата за возрасни да се дава на деца со тежина до 40 kg; и нормалната доза за возрасни за деца со тежина над 40 kg.

Начин на употреба

Салофалк 500 mg таблетите треба да се земаат наутро, напладне и навечер, 1 час пред оброците. Таблетите треба да се проголтаат цели, да не се цвакаат, и да се земаат со доволно количество на течност.

Третманот со Салофалк 500 mg таблетите треба да се спроведува правилно и редовно, како за време на акутната воспалителна фаза, така и за време на долготрајната терапија, бидејќи тоа е единствениот начин да се постигне посакуваниот терапевтски ефект.

Должината на употребата ја одредува лекарот.

За одржување на ремисија при улцеративен колитис, дозата вообичаено може да се намали до 1.5 g месалазин/дневно (возрасни и адолесценти со тежина над 40 kg) и 0.75 g месалазин/дневно (деца/адолесценти).

4.3 Контраиндикации

Салофалк 500 mg таблетите се контраиндицирани кај пациенти со:

- хиперсензитивност на активната супстанција, на салицилати или на било кој ексципиент наведен во делот 6.1
- тешки оштетувања на црнодробната или бубрежна функција.

4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост за употребата на лекот

Крвни тестови (диференцијална крвна слика; параметри за црнодробната функција како што се ALT или AST; креатинин во серум) и уриноанализа (тест ленти) треба да се направат пред и во текот на лекувањето по препорака на лекарот. Како насока, се препорачува следен преглед 14 дена после започнувањето на лекувањето, потоа два или три повторливи прегледи во интервал од 4 недели.

Ако резултатите се нормални, прегледи се потребни секои три месеци. Ако се појават нови симптоми потребно е веднаш да се направат контролни прегледи.

Се препорачува претпазливост кај пациенти со оштетувања на црнодробната функција.

Таблетите Салофалк 500 mg треба да се употребуваат кај пациенти со оштетување на бубрежната функција. Ако настане влошување на бубрежната функција за време на третманот, треба да се помисли на месалазин-индуцираната ренална токсичност.

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 пулмонарна болест, особено бронхијална астма, потребно е внимателно да се следат за време на третманот со Салофалк 500 mg таблети.

Тешки кожни несакани реакции

Тешки кожни несакани реакции (англиски severe cutaneous adverse reactions, SCARs), вклучително и Стивенс-Џонсон синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) биле пријавени како поврзани со третманот со месалазин.

Терапијата со месалазин треба да се прекине при првата појава на знаци и симптоми на тешки кожни реакции, како исип, лезии на слузницата или друг било каков знак на хиперсензитивност.

Пациенти со историја на несакани реакции на препарати кои содржат сулфасалазин треба да се чуваат под строг лекарски надзор при започнување на терапијата со Салофалк 500 mg таблети.

Во случај на акутна интолеранција предизвикана од Салофалк 500 mgтаблети, како што се абдоминални грчеви, акутна абдоминална болка, треска, силна главоболка и кожен исип, третманот треба веднаш да се прекине.

Во ретки случаи, кај пациенти кај кои е направена ресекција на црева/операција на цревата во илеоцекалната регија со отстранување на илеоцекалната вулва, забележано е дека Салофалк 500 mgтаблетите се исфрлаат нерастворени во столицата, како резултат на брзиот интестинален транзит.

Овој лек содржи 49 mg натриум на таблета, што е еквивалентно на 2,5% од максималниот дневен внес на натриум согласно препраките на СЗО. Максималната дневна доза на овој производ е еквивалентна на 22% од максималниот дневен внес на натриум согласно препораките на СЗО. Се смета дека Салофалк 500 mg таблетите имаат висока содржина на натриум. Ова особено треба да се земе предвид кај лица кои се на диета со контролиран внес на соли.

4.5 Интеракција со други медицински препарати и други форми на интеракција

Нема спроведени специфични студии за интеракции.

Кај пациенти кои истовремено се лекуваат и со azathioprine, 6-mercaptopurine или thioquanine, треба да се има предвид можното потенцирање на миелосупресивното дејство на azathioprine, 6-mercaptopurine или thioquanine.

Постојат слаби докази дека месалазин може да го намали антикоагулантниот ефект на warfarin.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Не постојат адекватни податоци за употребата на Салофалк 500 mg таблети кај бремени жени. Сепак, податоците од лимитиран број на изложени трудници не индицираат на несакани дејства на месалазин врз бременоста или здравјето на фетусот или новороденчето. До денес, нема други релевантни епидемиолошки студии. Во еден поединечен случај по долготрајна употреба на високи дози на месалазин (2-4 g/ден, орално) во текот на бременоста, била пријавена ренална инсуфициенција кај новороденчето.

Студиите кај животни со орален месалазин не покажале директни или индиректни негативни ефекти на бременоста, ембрионален/фетален развој, породувањето или постнаталниот развој.

Салофалк 500 mg таблетите треба да се употребуваат за време на бременоста само доколку очекуваниот бенефит го надминува потенцијалниот ризик од терапијата.

Доење

Н-ацетил-5-аминосалицилната киселина, и во помал степен месалазин, се излучуваат во мајчиното млеко. До денес, оскудни се искуствата за користење на месалазин во период на доење. Хиперсензитивните реакции, како пролив кај новороденчињата, не се исклучени. Затоа Салофалк 500 mg таблетите треба да се употребуваат за време на доењето само доколку очекуваниот бенефит го надминува потенцијалниот ризик од терапијата. Доколку се појави пролив кај новороденчето, доењето мора да биде прекинато.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини

4.8 Несакани дејства

Следните несакани дејства се опишани после администрирање на месалазин:

Класи на системски органи	Фреквенцијасогласно MedDRA конвенција				
	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)	Многу ретки ($<1/10,000$)	Непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци)

Нарушувања на хематолошкиот и лимфен систем				Промени на крвната слика (апластична анемија, агранулоцитоза, панцитопенија, неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија)	
Нарушувања на имунолошкиот систем				Хиперсензитивни реакции како што се алергиски егзантеми, треска од лекови, лупус еритематозус синдром, панколитис	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка		Вртоглавица	Перифернаневропатија	
Срцеви нарушувања			Миокардитис, перикардитис		
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања				Алергиски реакции и фиброзни белодробни реакции (вклучувајќи диспнеа, кашлица, бронхоспазам, алвеолитис, пулмонарна еозинофилија, белодробна инфилтрација, пневмонитис)	
Нарушувања на гастроинтестиналниот тракт		Абдоминална болка, пролив, диспесија, флатуленција, гадење, повраќање, акутен панкреатитис			
Нарушувања на хепатобилијарниот систем			Холестатски хепатитис	Хепатитис	



Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Фотосензитивност	Алопеција	Стивенс-Џонсон синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушување на мускулниот и скелетниот систем, и сврзното ткиво			Артралгија	Миалгија,	
Бубрежни и уринарни нарушувања				Оштетување на бубрежната функција вклучувајќи акутен и хроничен интерстицијален нефритис и бубрежна инсуфициенција	Нефролитијаза *
Нарушувања на репродуктивниот систем				Олигоспермија (реверзибилна)	
Општи нарушувања			Астенија, замор		
Испитувања		Промени на параметрите на црно-дробната функција (покачување на трансаминазите и параметрите за холестаза), промени на панкреатични ензими (липаза и амилаза се зголемени), зголемено броење на еозинофили			

*за подетални информации да се види дел 4.4.

Тешки кожни несакани реакции (SCARs), вклучително и Стивенс-Џонсон синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) биле пријавени како поврзани со третманот со месалазин (да се види дел 4.4).

Фотосензитивност

Тешки реакции се пријавени кај пациенти со кожни болести како што се atopски дерматит и atopска егзема.

Пријавување на сомневање за несакани реакции:

Пријавувањето на сомневање за несакани реакции после одобрување на лекот е многу важно. Тоа овозможува постојано следење на рамнотежата на бенефит/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

Постојат ограничени податоци за предозирање (на пример, обид за самоубиство со високи дози на месалазин) кои не индицираат на бубрежна и црнодробна токсичност. Не постои специфичен антидот и третманот е симптоматски и супуративен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Интестинален антиинфламаторен лек, аминсалицилна киселина и слични супстанции
АТС Ознака: A07EC02

Механизам на дејство

Механизмот на против-воспалителното дејство е непознат. Резултатите од *in vitro* студиите индицираат дека инхибицијата на липооксигеназата може да има улога. Ефектите врз концентрациите на простагландин во интестиналната мукоза исто така се покажани. Месалазин (5-аминсалицилната киселина / 5-ASA) исто така има улога на радикален чистач на реактивните кислородни соединенија

Фармакодинамски ефекти

Месалазин, орално применет, главно делува локално на цревната мукоза и субмукозното ткиво од луминалната страна на цревата. Затоа, е важно месалазин да е достапен во регионите каде има воспаление на цревата. Од тие причини, системската биорасположивост / плазма концентрацијата на месалазин не е релевантна за терапевтската ефикасност, но дозволува проценка на безбедноста. За да се остварат овие критериуми, Салофалк 250 mg таблетите се обложени со Eudragit L; и заради тоа тие се отпорни на желудечниот сок и ослободувањето на месалазин е зависно од pH на средината.

5.2 Фармакокинетски својства

Генерални карактеристики на месалазин

Апсорпција

Најголема апсорпција на месалазин е во проксималните делови, а најмала е во дисталните делови на тенкото црево.

Биотрансформација

Месалазин се метаболизира пре-системски и во интестиналната мукоза и во црниот дроб, до фармаколошки инактивната N-ацетил-5-аминсалицилна киселина (N -Ac-5ASA). Ацетилацијата е независна од ацетилаторскиот фенотип на пациентот. Дел од ацетилацијата се случува и преку дејството на бактериите во дебелото црево. Врзувањето со протеините на месалазин и N -Ac-5ASA е 43% и 78%, респективно.

Елиминација

Месалазин и неговите метаболити N-Ac-5ASA се излачуваат преку фецесот (главна фракција), преку бубрезите (варира помеѓу 20% и 50%, зависно од начинот на апликацијата, фармаколошката форма и начинот на ослободување на месалазин, респективно) и преку билијарниот тракт (минорна фракција). Реналната екскреција е главно во форма на N-Ac-5ASA.



Околу 1% од вкупната орално дадената доза на месалазин се излачува преку мајчиното млеко, главно како N-Ас-5АSА.

Специфични карактеристики на Салофалк 500 mg таблетите:

Дистрибуција

Комбинираните фармакоцинтиграфски/фармакокинетички студии покажале дека Салофалк500 mgтаблети достигнуваат во илеоцекалната регија после приближно 3-4 часа кај пациенти на пост и стигнуваат во асцендентниот колон просечно за 4-5 часа. Вкупното транзитно време во колонот е приближно 17 часа.

Апсорпција

Ослободувањето на месалазин од Салофалк 500 mgтаблетите започнува после закаснетата фаза од приближно 3-4 часа. Максималните плазма концентрации се достигнуваат после приближно 5 часа (илеоцекалната регија), и водоза од 3 x 500 mgмесалазин/ден во состојба на рамнотежа, се $3.0 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ за месалазин и $3.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ за метаболитот N-Ас-5АSА.

Елиминација

Степенот на тотална ренална елиминација на месалазин и N-Ас-5АSА над 24 часа кај мултипно дозирање (3 x 1 Салофалк 500 mgтаблети, во тек на 2 дена; 1 таблета на третиот ден = ден на испитувањето) бил приближно 60%. Кога се земаат орално, неметаболизираната фракција на месалазин е приближно 10%.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци укажуваат дека нема посебна опасност за луѓето, базирано на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, генотоксичност, канцерогеност (стаорци) или токсичност за репродукцијата.

Реналната токсичност (реналната папиларна некроза и оштетување на епителот на проксималните извиткани тубули или на целиот нефрон) е забележана во студиите за повторувана дозна токсичност со високи орални дози на месалазин. Клиничката релевантност на овие пронајдоци е непозната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

1. Базичен бутилиран метилакрилат кополимер(Ph.Eur.) (рел. молекулска маса: приближно 150000) (=Eudragit E)
2. Калциум стеарат(Ph.Eur.)[растително потекло]
3. Крозкармелоза натриум
4. Железо (III) оксид хидрат (E 172)
5. Глицин
6. Колоиден силициумов анхидрид
7. Хипромелоза
8. Макрогол 6000
9. Метакрилна киселина-метил метакрилат кополимер (1:1)(Ph.Eur.)(рел. молекулска маса: приближно 135000) (=EudragitL),
10. Микрокристална целулоза
11. Натриум карбонат анхидрид
12. Повидон K25
13. Талк
14. Титаниум диоксид (E 171)

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната

6.3. Рок на траење

3години



6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Пакување:

Блистер: PVC/PVDC (портокалови -транспарентни)/алуминиумска блистер фолија

Големина на пакувањето:

100 таблети (блистер 10 x 10) / кутија

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи

Нема посебни барања

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПФЦ Траде, бул. АСНОМ 36/4, 1000 Скопје, Р.С.Македонија тел. + 389 2 2774 196

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-2772/11

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

20.02.1997/13.06.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2021

НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

