

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**САЛОФАЛЬК**  
(SALOFALK®)

**Склад:**

*діюча речовина:* месалазин;

1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, 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, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, 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.** 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) 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 скоріше являються фактором нешкідливості. Таблетки Салофальку є резистентними до шлункового соку, і месалазин з них вивільнюється залежно від рН середовища завдяки покриттю Еудрагітом L.

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 фенотипу апарату 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, відповідно) і з жовчю (незначна частина). Ниркова екскреція відбувається переважно у вигляді N-Ац-5-АСК. Близько 1 % від загальної введеної орально дози месалазину екскретується у грудне молоко, головним чином у вигляді N-Ац-5-АСК.

#### Особливості таблеток Салофальку по 250 мг

##### *Розподіл*

Комбіноване фармакоцинтиграфічно-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 у 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 x 500 мг месалазину на добу (3 x 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 добової дози 500 мг месалазину тричі на день (за сталих умов) загальна швидкість ниркового виведення месалазину і N-Ац-5-АСК становила приблизно 55 % (величина через 24 години після останнього введення). 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 день.

#### Особливості таблеток Салофальку по 500 мг

##### *Розподіл*

Комбіноване фармакоцинтиграфічно-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  $3 \times 500$  мг месалазину на добу ( $3 \times 1$  таблетки 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 ( $3 \times 1$  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 орального введення 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 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.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком та під час лікування необхідно проводити дослідження крові (розгорнутий аналіз крові; параметри 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 погіршенні функції нирок впродовж лікування слід мати на увазі індуковану месалазином токсичність відносно нирок.

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

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, терапію слід негайно припинити.

1 кишковорозчинна таблетка Салофальку містить 2,1 ммоль (49 мг) натрію. Це треба мати на увазі пацієнтам, які знаходяться на дієті з обмеженням натрію (низькосольова дієта).

Немає потреби зменшувати дозування для пацієнтів літнього віку.

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

Даних щодо застосування кишковорозчинних таблеток Салофальку вагітними жінками недостатньо. Проте дані про застосування месалазину в обмеженій кількості вагітних вказують на відсутність небажаних впливів месалазину на перебіг вагітності або на здоров'я плода та/або новонародженого. На сьогодні інші епідеміологічні дані, що мають відношення до 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 оральному прийомі месалазину не засвідчило прямого або опосередкованого несприятливого впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

Таблетки Салофальку 500 мг необхідно приймати протягом вагітності лише тоді, коли потенційна користь від застосування переважає можливий ризик.

N-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. 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 роботі з іншими механізмами.*

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

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Салофальк 250 мг

##### Дорослі та пацієнти літнього віку

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

Залежно від клінічної потреби в кожному окремому випадку для лікування дорослих рекомендуються такі добові дози:

	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 250 мг не можна застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки досвід застосування препарату у цій віковій групі недостатній.

##### Діти віком від 6 років

При гострих нападах, залежно від тяжкості захворювання, призначають 30-50 мг месалазину/кг маси тіла/добу, розподіливши 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 призначається індивідуально, починаючи з 15-30 мг месалазину/кг маси тіла/добу, розподілених на 2-3 прийоми. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

Взагалі 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:

	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 500 мг.

#### Дорослі та пацієнти літнього віку

Залежно від клінічної потреби в кожному окремому випадку рекомендуються такі добові дози:

	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 500 мг не можна застосовувати дітям віком до 6 років через відсутність досвіду застосування препарату у цій віковій групі.

#### Діти віком від 6 років

При гострих нападах, залежно від тяжкості захворювання, призначають 30-50 мг месалазину/кг маси тіла/добу, розподіливши 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 призначається індивідуально, починаючи з 15-30 мг месалазину/кг маси тіла/добу, розподілених на 2-3 прийоми. Загальна добова доза не повинна перевищувати максимальну дозу для дорослих.

Взагалі 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.

Зазвичай загострення при виразковому коліті і хворобі Крона стихає через 8-12 тижнів. Для профілактики рецидивів виразкового коліту 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).

#### Примітки

У рідкісних випадках у хворих, що підлягали резекції кишечника/хірургічному втручанню в клубово-ободовій ділянці з видаленням клубово-ободового клапана, спостерігали, що таблетки Салофальку виводились нерозчиненими з калом внаслідок надто швидкого проходження через кишечник.

#### *Діти.*

Таблетки Салофальку не можна застосовувати дітям віком до 6 років, тому що досвід застосування препарату у цій віковій групі недостатній.

#### **Передозування.**

Дотепер про випадки інтоксикації та специфічні антидоти не повідомлялось.

Є дані про випадки передозування (наприклад навмисне самогубство високою пероральною дозою 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.**

<i>Система органів</i>	<i>Частота відповідно до MedDRA</i>	
	<i>рідкісні (<math>\geq 1/10000</math>; <math>&lt; 1/1000</math>)</i>	<i>дуже рідкісні (<math>&lt; 1/10000</math>)</i>
Система крові і лімфатична система		Зміни у складі крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія)
Нервова система	Головний 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 еозонофілію, інфільтрацію легенів, пневмоніт, плеврит)
Шлунково-кишковий тракт	Абдомінальний біль, діарея, метеоризм, нудота і блювання	Гострий панкреатит
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, 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		Олігоспермія (оборотна)

Також можливі: втома, парестезії, метгемоглобінемія, тривала діарея, 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.

**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.

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

Ляйненвеберштрассе 5, Д-79108 Фрайбург, Німеччина.