

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Salofalk 1 g čípky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden čípek obsahuje 1 g mesalazinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Čípek

Popis přípravku: světle béžové čípky, torpédovitého tvaru

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní fáze lehké až středně těžké ulcerózní kolitidy postihující rektum (ulcerózní proktitida).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí včetně starších pacientů:

Jeden čípek přípravku Salofalk (odpovídá denní dávce 1 g mesalazinu) se jednou denně zavádí do konečníku.

Pediatrická populace:

Je málo zkušeností a jen nedostatečné množství dokumentace prokazující účinek u dětí.

Délka trvání léčby

Léčba akutní fáze ulcerózní kolitidy trvá obvykle 8 týdnů. Délku trvání léčby určuje lékař.

Způsob podání

Pouze pro rektální podání.

Salofalk má být podáván, pokud možno večer před spaním.

Léčba Salofalkem musí být pravidelná a důsledná, protože jen tak je možno dosáhnout žádaného léčebného účinku.

4.3 Kontraindikace

Salofalk je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ošetřující lékař určí intervaly vyšetření moči (močový sediment) a krve (krevní obraz, jaterní enzymy jako ALT nebo AST, sérový kreatinin) v průběhu léčby. Obvykle se doporučuje provést vyšetření před zahájením léčby, následné vyšetření za 14 dní po zahájení léčby a dále pak ještě 2–3 vyšetření ve čtyřtýdenních intervalech.

Při normálních hodnotách se následující kontrolní vyšetření má provádět každé tři měsíce, při potížích ihned.

Nutná je opatrnost při podávání přípravku pacientům se sníženou funkcí jater.

Mesalazin nemá být podáván u pacientů s renální dysfunkcí.

Při zhoršení renálních funkcí během léčby je nutné uvažovat o mesalazinem navozené nefrotoxicitě. V takovém případě má být podávání přípravku Salofalk okamžitě ukončeno.

V souvislosti s používáním mesalazinu byly hlášeny případy nefrolitiázy, včetně konkrementů se 100% obsahem mesalazinu. Doporučuje se zajistit v průběhu léčby dostatečný příjem tekutin.

Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zabarvení moče (např. v případě čištění toalet chlornanem sodným obsaženým v některých bělicích prostředcích).

Velmi vzácně byly při používání mesalazinu hlášeny závažné krevní dyskrasie. Jestliže u pacientů dochází k nevysvětlitelnému krvácení, tvorbě modřin, purpuře, anémii, horečce nebo faryngolaryngeální bolesti, je třeba provést hematologická vyšetření. V případě podezření na krevní dyskrasii nebo potvrzení krevní dyskrasie má být podávání přípravku Salofalk ukončeno.

Vzácně byly hlášeny srdeční reakce přecitlivělosti (myokarditida a perikarditida) indukované mesalazinem. V takovém případě má být podávání přípravku Salofalk okamžitě ukončeno.

Pacienti s onemocněním plic, zvláště s bronchiálním astmatem, mají být během léčby mesalazinem velmi pečlivě sledováni.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Mesalazin musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních nežádoucích účinků, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoli jiná známka přecitlivělosti.

U pacientů s anamnézou nežádoucích účinků při léčbě přípravky obsahujícími sulfasalazin má být zahájení léčby mesalazinem prováděno pod pečlivou lékařskou kontrolou. Při výskytu akutních projevů nesnášenlivosti, jako jsou spasmy a bolesti v břiše, horečka, silné bolesti hlavy, kožní vyrážka, je třeba léčbu ihned přerušit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné specifické studie zabývající se interakcemi přípravku.

U pacientů léčených mesalazinem v kombinaci s azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem by se mělo počítat s možným zvýšením myelosupresivního účinku azathioprinu, 6-merkaptopurinu nebo thioguaninu.

Není dostatečně dokázáno, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostupné údaje o použití mesalazinu u gravidních žen nejsou dostatečné. Nicméně u omezeného počtu gravidních žen, které byly léčeny mesalazinem, nebyly pozorovány žádné negativní účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Žádná další epidemiologická data nejsou dosud k dispozici.

Byl zaznamenán jeden izolovaný případ renálního selhání u novorozence matky, která v těhotenství dlouhodobě užívala vysoké dávky mesalazinu (2–4 g denně per os).

Ve studiích u experimentálních zvířat perorálně podávaný mesalazin nevykázal ani přímý, ani nepřímý nepříznivý vliv na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Přesto by během těhotenství měl být Salofalk podáván pouze tehdy, pokud potenciální léčebný užitek převažuje nad možným rizikem pro plod.

Kojení

N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina a v menším rozsahu mesalazin přecházejí do mateřského mléka. Zkušenosti s podáváním mesalazinu kojícím ženám jsou zatím velmi omezené.

Nelze vyloučit průjem u kojců jako projev přecitlivělosti. Salofalk by proto měl být v období kojení používán jen tehdy, pokud potenciální léčebný užitek převažuje nad možným rizikem. Pokud se u kojenice objeví průjem, kojení by se mělo přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mesalazin nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích zahrnujících 248 účastníků se přibližně u 3 % objevily nežádoucí účinky při používání Salofalku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolesti hlavy přibližně v 0,8 % a gastrointestinální nežádoucí účinky (zácpa přibližně v 0,8 %, nauzea, zvracení v 0,4 % a bolesti v břiše v 0,4 %).

Při léčbě mesalazinem byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Vyjadřování frekvence podle MedDRA			
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Změny v krevním obrazu (aplastická anémie, agranulocytóza, pancytopenie,	

			neutropenie, leukopenie, trombocytopenie).	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy, závratě.	Periferní neuropatie.	
Srdeční poruchy		Myokarditida, perikarditida.		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Alergické plicní projevy a příznaky doprovázející fibrózu plic (včetně dušnosti, kašle, bronchospasmu, alveolitidy, plicní eozinofilie, plicní infiltrace, pneumonie).	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, průjem, flatulence, nevolnost, zvracení, zácpa.	Akutní pankreatitida.	
Poruchy ledvin a močových cest			Porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nephritidy a renálního selhání.	Nefrolitiáza*.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, pruritus.	Fotosenzitivita	Alopecie.	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův- Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie, artralgie.	
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti jako je alergický exantém, léková horečka, syndrom lupus erythematosus, pankreatitida.	
Poruchy jater a žlučových cest			Změny parametrů jaterních funkcí (zvýšení hladin aminotransferáz a	

			parametrů cholestázy), hepatitida, cholestatická hepatitida.	
Poruchy reprodukčního systému			Oligospermie (reverzibilní).	

* Další informace viz bod 4.4.

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

Fotosenzitivita

Závažnější reakce jsou hlášeny u pacientů s již existujícím onemocněním kůže, jako je atopická dermatitida a atopický ekzém.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jsou ojedinělé údaje o předávkování (např. zamýšlená sebevražda podáním vysokých perorálních dávek mesalazinu) která nezpůsobují renální nebo hepatální toxicitu. Neexistuje specifické antidotum a léčba je pouze symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva, kyselina aminosalicyllová a podobné látky
ATC kód: A07EC02

Mechanismus protizánětlivého účinku mesalazinu není zatím úplně vysvětlen. Výsledky in vitro studií ukazují, že roli může hrát inhibice lipoxigenázové aktivity.

Kromě toho byl dokázán vliv na prostaglandiny přítomné ve střevní sliznici. Mesalazin (acidum 5-aminosalicylicum) váže volné radikály, čímž také tlumí projevy zánětu.

Rektálně podávaný mesalazin má především místní účinek na střevní mukózu a submukózu.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Salofalk byla hodnocena během multicentrické studie ve fázi III, která zahrnovala 403 pacientů s endoskopicky a histologicky potvrzenou lehkou až středně těžkou ulcerózní proktitidou. Průměrný index aktivity nemoci (DAI) byl $6,2 \pm 1,5$ (rozmezí 3–10). Randomizovaní pacienti

užívali buď 1 čípek přípravku Salofalk (skupina s 1 g denně) nebo 3 čípky s obsahem 500 mg mesalazinu (tříkrát denně 500 mg po dobu 6 týdnů). Parametrem primární účinnosti byla klinická remise definována jako DAI <4 při poslední návštěvě nebo ukončení. V analytické části závěrečné zprávy bylo uvedeno, že 87,9 % pacientů ze skupiny s 1 g denně a 90,7 % ze skupiny s dávkováním tříkrát denně 500 mg se nacházelo v klinické remisi. (Analýza léčebného záměru: skupina s 1 g denně: 84,0 %, skupina s tříkrát 500 mg denně: 84,7 %). Průměrná změna DAI od výchozí hodnoty byla -4,7 v obou léčených skupinách. Neobjevil se žádný závažný nežádoucí účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Základní farmakokinetické vlastnosti mesalazinu

Absorpce

Absorpce mesalazinu je nejvyšší v proximálním úseku a nejnižší v distálním úseku střeva.

Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak ve střevní sliznici, tak v játrech na farmakologicky neúčinnou N-acetyl-5-aminosalicylovou kyselinu (N-Ac-5-ASA). Ukazuje se, že acetylace je nezávislá na pacientově acetylátorovém fenotypu. Určitý podíl mesalazinu je acetylován bakteriemi tlustého střeva. Na plazmatické bílkoviny se váže 43 % mesalazinu a 78 % jeho metabolitu.

Eliminace

Mesalazin a jeho metabolit (N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina) jsou vylučovány stolicí (větší podíl), ledvinami (mezi 20 a 50 % v závislosti na typu podání, lékové formě přípravku a způsobu uvolňování) a žlučovými cestami (malý podíl). Ledvinami se mesalazin vylučuje hlavně ve formě N-acetyl-5-aminosalicylové kyseliny. Přibližně 1 % perorálně podaného mesalazinu prochází do mateřského mléka, hlavně jako N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina.

Specifické údaje o farmakokinetických vlastnostech přípravku Salofalk 1g čípky

Distribuce

Scintigrafické studie používající podobný přípravek Salofalk 500 mg čípky značený techniciem ukázaly maximální rozptýlení čípku rozpuštěného při tělesné teplotě po 2–3 hodinách, které je omezeno především na rektum a rektosigmoideum. Předpokládá se, že Salofalk 1 g čípky působí velmi podobně, a proto je zvláště vhodný pro léčbu proktitidy (ulcerózní kolitida omezená na rektum).

Absorpce

U zdravých jedinců byly maximální plazmatické koncentrace 5-ASA po jednorázovém podání 1 g mesalazinu rektálně (Salofalk 1 g čípky) 192 ± 125 ng/ml (rozmezí 19–557 ng/ml), u hlavního metabolitu N-Ac-5-ASA byly 402 ± 211 ng/ml (rozmezí 57 – 1070 ng/ml). Maximální plazmatické koncentrace 5-ASA bylo dosaženo během $7,1 \pm 4,9$ hodiny (rozmezí 0,3 – 24 hodin).

Eliminace

U zdravých jedinců se po jednorázovém podání dávky 1 g mesalazinu rektálně (Salofalk 1 g čípky) močí vyloučilo přibližně 14 % podané dávky 5-ASA během 48 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S výjimkou studie lokální tolerance u psů, která ukázala dobrou rektální snášenlivost, neproběhly žádné preklinické studie s přípravkem Salofalk.

Údaje získané ze studií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogenity (prováděno na potkanech) nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné riziko pro lidi.

Renální toxicita (renální papilární nekróza a poškození epitelu proximálního stočeného kanálku nebo celého nefronu) byla zaznamenána ve studiích toxicity po opakovaném podávání vysokých perorálních dávek mesalazinu. Klinický význam těchto nálezů není plně objasněn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdý tuk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte při teplotě do 30 °C

6.5 Druh obalu a obsah balení

Strip: PVC/PE
Balení: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90 čípků
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/586/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 8. 2023