

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Salcrozine 1000 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta Salcrozine obsahuje mesalazinum 1000 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna enterosolventní tableta obsahuje 4,26 mmol (98 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Oválné tablety o rozměrech 22 mm x 11 mm, s homogenní enterosolventní oranžovou potahovou vrstvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Salcrozine je indikován k:

- léčbě akutní fáze mírné až středně závažné ulcerózní kolitidy,
- udržovací léčbě ulcerózní kolitidy v remisi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Během akutní fáze zánětu a při dlouhodobé udržovací léčbě musí pacient přesně dodržovat léčbu stanovenou lékařem, aby se zajistil zamýšlený terapeutický účinek.

Dospělí

Dávkování se má upravit podle pacientovy odpovědi na léčbu. Doporučuje se následující dávkování:

- Ulcerózní kolitida (akutní fáze): 1,5 – 4 g mesalazinu denně, jednou denně nebo v rozdělených dávkách. U pacientů, kteří neodpovídají na nižší dávky mesalazinu, se doporučuje dávka 4 g. Účinek léčby se má vyhodnotit po 8 týdnech od jejího zahájení.
- Ulcerózní kolitida (udržovací léčba): 1,5 – 3 g mesalazinu denně, jednou denně nebo v rozdělených dávkách. Dávka 3 g se doporučuje u pacientů, kteří nereagují na nižší dávky mesalazinu, a u těch, kteří vyžadují vyšší dávky během akutní fáze.

K úpravě dávky lze použít přípravek Salcrozine 500 mg enterosolventní tablety.

Starší pacienti

Studie nebyly provedeny. U starších pacientů se přípravek Salcrozine musí podávat s opatrností a pouze pacientům s normální funkcí ledvin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost mesalazinu u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla stanovena. Nepodávejte dětem do 5 let.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí podávat před jídlem a musí se užívat v celku s trochou tekutiny.

Salcrozine enterosolventní tablety se skládají z jádra obsahujícího mesalazin a inertního potahu. Modifikované uvolňování mesalazinu je závislé na neporušeném potahu. Z tohoto důvodu by se tablety nemají dělit, žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- stávající přecitlivělost na kyselinu salicylovou a její deriváty,
- těžká porucha funkce jater a ledvin,
- hemoragická diatéza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Pacienti se závažnou hepatální a renální insuficiencí. Vzhledem k tomu, že mesalazin, známý také jako kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA) je eliminována hlavně acetylací a následným vylučováním močí, je třeba pečlivě sledovat pacienty se sníženou funkcí jater nebo selháním ledvin, a proto je vhodné před zahájením léčby a pravidelně během léčby provádět jaterní a ledvinové funkční testy. Léčba přípravkem Salcrozine musí být okamžitě ukončena, pokud se známky poškození ledvin. U pacientů, u kterých se během léčby rozvine renální porucha, je třeba mít podezření na nefrotoxicitu vyvolanou mesalazinem.
- V souvislosti s užíváním mesalazinu byly hlášeny případy nefrolitiázy, včetně konkrementů se 100% obsahem mesalazinu. Doporučuje se zajistit v průběhu léčby dostatečný příjem tekutin.
- U pacientů užívajících přípravky s mesalazinem byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů. Funkce jater by měla být hodnocena před a během léčby podle lékařských kritérií. Pokud je pacientům s poruchou funkce jater podáván přípravek Salcrozine, doporučuje se opatrnost. (viz bod 4.3 Kontraindikace).
- Pacienti s přecitlivělostí na sulfasalazin v anamnéze mají být pod přísným lékařským dohledem; v případě akutních intolerančních reakcí, jako jsou křeče v břiše, akutní bolest břicha, horečka, silná bolest hlavy a vyrážky, musí být léčba okamžitě přerušena.
- Pacienti s plicními onemocněními, zejména astmatem, mají být během léčby pečlivě sledováni.
- Zřídka byly hlášeny reakce přecitlivělosti vyvolané mesalazinem postihující srdce (myo- a perikarditida). Při použití mesalazinu k léčbě pacientů s onemocněním, které je predisponuje k myokarditidě nebo perikarditidě, je třeba postupovat opatrně. Pokud existuje podezření na reakci z přecitlivělosti postihující srdce, nemají se přípravky obsahující mesalazin znovu podávat.
- Ve vzácných případech byly po léčbě mesalazinem hlášeny závažné krevní dyskrasie. Hematologické vyšetření má být provedeno, pokud pacient trpí nevysvětlitelným krvácením, podlitinami, purpurou, anemií, horečkou nebo faryngolaryngeální bolestí. Léčba přípravkem Salcrozine má být přerušena v případě podezření na krevní dyskrasii (viz body 4.3 a 4.5).
- Při léčbě pacientů s aktivním žaludečním nebo duodenálním vředem se doporučuje opatrnost.
- Salcrozine enterosolventní tablety nemají být podávány souběžně s laxativy typu laktulózy nebo podobných přípravků, protože snižují pH stolice a mohou bránit uvolňování léčivé složky.
- Krevní testy (diferenciální krevní obraz; jaterní funkční testy, jako je ALT a sérový kreatinin) by měly být provedeny před léčbou a během léčby, podle uvážení ošetřujícího lékaře.

- 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 známek a symptomů závažných kožních nežádoucích účinků, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoli jiná známka přecitlivělosti.
- Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zabarvení moče (např. v případě čištění toalet chlornanem sodným obsaženým v některých bělicích prostředcích).
- U pacientů užívajících mesalazin byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienti mají být upozorněni na symptomy idiopatické intrakraniální hypertenze, zahrnující silné nebo opakující se bolesti hlavy, poruchy zraku nebo tinnitus. Pokud se objeví idiopatická intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení mesalazinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 98 mg sodíku v jedné enterosolventní tabletě, což odpovídá 5 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku potravou dle WHO pro dospělého.

Maximální denní dávka tohoto přípravku (4 g) odpovídá 20 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku dle WHO.

Obsah sodíku v přípravku Salcrozine je považován za vysoký. To je třeba vzít v úvahu zejména u osob na dietě s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Společně s jinými salicyláty může mesalazin:

- snižovat antikoagulační aktivitu antikoagulancií odvozených od kumarinu, jako je warfarin.
- zesílit účinky derivátů sulfonfylmočoviny na snížení hladiny glukózy.
- antagonizovat urikosurické účinky probenecidu a sulfinpyrazonu.
- způsobit projev salicylátové toxicity při nižších dávkách, než je obvyklé, pokud se podává s furosemidem, z důvodu konkurence o místa renální exkrece.
- zvýšit riziko nežádoucích renálních reakcí, pokud se současně užívají s látkami známými svými nefrotoxickými účinky, včetně nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a azathioprinu.
- zvýšit myelosupresivní účinky azathioprinu, 6-merkaptopurinu nebo thioguaninu. U pacientů léčených mesalazinem a současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem se doporučuje opatrnost, protože může dojít ke zvýšení pravděpodobnosti vzniku krevních dyskrazií. Hematologické parametry (zejména leukocyty a trombocyty) mají být pravidelně monitorovány, zejména na začátku takové terapeutické kombinace.
- snížit natriuretický účinek spironolaktonu.
- zpomalit vylučování methotrexátu.
- Laxativa typu laktulózy nebo podobné látky mohou zabránit uvolňování mesalazinu z enterosolventní tablety, což by snížilo jeho účinek (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Mesalazin nemá být používán během těhotenství a kojení, s výjimkou případů, kdy podle názoru lékaře potenciální přínos léčby převažuje nad možnými riziky. Samotné onemocnění (zánětlivé onemocnění střev (IBD)) však může zvyšovat pravděpodobnost rizikového těhotenství.

Těhotenství

Je známo, že mesalazin prochází placentární bariérou a jeho koncentrace v plazmě pupečníku je nižší než koncentrace v plazmě matky. Metabolit acetyl-mesalazin se nachází v podobných koncentracích v pupečníku a plazmě matky. Studie na zvířatech s perorálním mesalazinem nenaznačují přímé ani

nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj. Neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie užívání mesalazinu u těhotných žen. Omezené publikované údaje o mesalazinu u lidí nevykazují zvýšení celkové míry vrozených vad. Některá data ukazují zvýšený výskyt předčasného porodu, porodu mrtvého dítěte a nízké porodní hmotnosti novorozenců; tyto nepříznivé dopady na těhotenství jsou však také spojeny s aktivním zánětlivým onemocněním střev.

U novorozenců matek léčených mesalazinem byly hlášeny poruchy krve (leukopenie, trombocytopenie, anemie).

V jednom případě po dlouhodobém užívání vysoké dávky mesalazinu (2–4 g perorálně) během těhotenství bylo hlášeno selhání ledvin u novorozence.

Kojení

Mesalazin se vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace mesalazinu v mateřském mléce je nižší než v krvi matky, zatímco metabolit – acetyl-mesalazin – se objevuje v podobných nebo zvýšených koncentracích. Nebyly provedeny žádné kontrolované studie s mesalazinem během kojení.

O použití perorálního mesalazinu u kojících žen jsou k dispozici jen omezené údaje. Reakce z přecitlivělosti, jako je průjem, nelze vyloučit. Pokud se u kojence objeví průjem, je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech se neprokázal vliv mesalazinu na samčí a samičí fertilitu (viz bod 5.3). O vlivu mesalazinu na fertilitu u lidí nejsou žádné nebo jsou pouze omezené údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Frekvence podle MedDRA</i>		
	<i>Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$)</i>	<i>Velmi vzácné ($<1/10\,000$)</i>	<i>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</i>
Poruchy krve a lymfatického systému		Změna krevního obrazu (agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, aplastická anemie)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce včetně alergického exantému, lékové horečky, lupus erythematodes, pankolitidy	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Periferní neuropatie	Idiopatická intrakraniální hypertenze (viz bod 4.4)

Srdeční poruchy	Myokarditida, perikarditida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Alergické plicní reakce (dyspnoe, kašel, alergická alveolitida, eosinofilní pneumonie, plicní infiltrace, pneumonitida)	
Gastrointestinální poruchy	Diskomfort, nauzea, bolest břicha, průjem, flatulence, zvracení	Akutní pankreatitida. Zhoršení příznaků kolitidy	
Poruchy jater a žlučových cest		Změny v parametrech funkce jater (zvýšení transamináz a parametrů cholestázy), hepatitida, cholestatická hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Fotosenzitivita*	Alopecie, multiformní erytém	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)**
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie, artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Intersticiální nefritida, renální insuficience, nefrotický syndrom	Nefrolithiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Oligospermie (reversibilní)	

* Fotosenzitivita

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávání

Mesalazin je aminosalicylát a mezi příznaky salicylátové toxicity patří tinitus, závrať, bolest hlavy, zmatenost, ospalost, plicní edém, dehydratace v důsledku pocení, průjem a zvracení, hypoglykemie, hyperventilace, porucha rovnováhy elektrolytů a pH krve a hypertermie.

Při předávkování mesalazinem neexistuje žádné specifické antidotum, léčba je symptomatická a podpůrná. V případě akutního předávkování může být užitečná konvenční léčba salicylátové toxicity. Hypoglykemie a nerovnováha tekutin a elektrolytů se má korigovat podáním vhodné léčby. Má se udržovat odpovídající funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kyselina aminosalicylátová a podobné látky, ATC kód: A07EC02

Mechanismus účinku

Protizánětlivý mechanismus účinku 5-ASA sice není znám, ale zvažuje se několik možností:

- Inhibice syntézy prostaglandinů (inhibice cyklooxygenázové cesty), která vede ke snížení tvorby zánětlivých prostaglandinů.
- Inhibice syntézy chemotaxe leukotrienů (inhibice lipooxygenázové cesty), a tím snížení zánětu.
- Inhibice chemotaxe makrofágů a neutrofilů ve zduřelé tkáni.

Nejnovější data naznačují, že 5-ASA je biologický antioxidant a jeho aktivita je založena na vychytávání volných kyslíkových radikálů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých osob nalačno jsou maximální plazmatické hladiny u forem s opožděným uvolňováním dosaženy 6 hodin po požití, přičemž maximální plazmatická koncentrace 5-ASA je 1,98 µg/ml.

Biotransformace

K acetylaci 5-ASA dochází v játrech a stěně tlustého střeva, bez ohledu na stav acetylátora. Zdá se, že proces acetylace je nasatitelný; při terapeutických dávkách (250 – 500 mg) však ani maximální plazmatické koncentrace ani plocha pod křivkou koncentrace v plazmě v závislosti na čase pro 5-ASA neprokázaly žádnou odchylku od linearitu dávky v ustáleném stavu.

Eliminace

Po perorálním podání se 5-ASA vylučuje ve vysokém procentu jako Ac-5-ASA v moči i ve stolici. Skutečností je, že více než 90 % léčiva identifikovaného v moči se zde nachází ve formě metabolitu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání s vysokými perorálními dávkami mesalazinu byla pozorována renální toxicita. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

uhličitan sodný
glycin
povidon
mikrokrystalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kalcium-stearát

Potahová vrstva:

kopolymer kyseliny metakrylové a ethyl-akrylátu (1:1) disperze 30 %
kopolymer kyseliny metakrylové a methyl-methakrylátu (1:1)
kopolymer kyseliny metakrylové a methyl-methakrylátu (1:2) dibutyl-sebakát
mastek
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr v krabičkách obsahujících 60 nebo 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIVAX Pharmaceuticals, s.r.o.
Moyzesova 868/67
017 01 Považská Bystrica
Slovensko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/446/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 2. 2025