

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Salcrozine 500 mg čapíky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden čapík obsahuje 500 mg mesalazínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Čapík

Čapíky torpédovitého tvaru sivobielej až mierne fialovočervenej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Salcrozine je indikovaný pri distálnej forme ulceróznej kolitídy (proktitíde a proktosigmoiditíde) na:

- liečbu miernych až stredne závažných akútnych exacerbácií;
- udržiavaciu liečbu v remisii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má individuálne upraviť podľa kritérií lekára, charakteristík pacienta a ochorenia.

Odporúčaná dávka u dospelých je:

- Liečba miernej až stredne závažnej akútnej exacerbácie: jeden čapík dvakrát alebo trikrát denne (1 000-1 500 mg);
- Udržiavanie remisie: jeden čapík jedenkrát až dvakrát denne (500-1 000 mg).

Pediatrická populácia

Salcrozine sa neodporúča používať u detí vo veku menej ako 6 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti. Informácie o použití Salcrozine u detí vo veku 6 až 18 rokov sú obmedzené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Aby sa dosiahol požadovaný účinok, Salcrozine sa má užívať pravidelne a dôsledne, buď počas akútnej fázy, alebo dlhodobej liečby v udržiavacej fáze.

Pred zavedením čapíka sa odporúča vyprázdenie čriev.

Pri zavádzaní čapíkov má pacient ležať na ľavom boku a odporúča sa zotrvať v tejto polohe ešte jednu hodinu.

Čapík sa má zasunúť hlboko do konečníka a aby sa zvýšila jeho účinnosť, má tam zostať po dobu 1-3 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (mesalazín), salicyláty alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.
- Závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene.
- Hemoragické diatézy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba liekom Salcrozine má byť vykonávaná pod lekársym dohľadom.

Dva týždne po začatí liečby a potom v 4-týždňových intervaloch po dobu 3 mesiacov liečby sa má vyšetriť krv (krvný obraz; parametre funkcie pečene, ako sú transaminázy a kreatinín) a moč. Ak sú výsledky vyšetrení v norme, ďalšie vyšetrenia sa majú robiť každé 3 mesiace. Pri výskyte ďalších príznakov sa vyšetrenia majú urobiť okamžite.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene sa majú starostlivo sledovať. Ak sa u pacienta objaví počas liečby porucha renálnych funkcií, je nutné zvážiť, či ide o mesalazínom vyvolanú nefrotoxicitu.

Pri použití mesalazínu boli hlásené prípady nefrolitiázy vrátane obličkových kameňov so 100% obsahom mesalazínu. Počas liečby sa odporúča zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.

Pacientov s pľúcnym ochorením, najmä astmou, je počas liečby mesalazínom nevyhnutné dôsledne sledovať.

Pacienti, u ktorých sa už vyskytla hypersenzitivita na sulfasalazín, musia byť počas liečby liekom Salcrozine pod prísny lekársym dohľadom. Ak sa vyskytnú akútne prejavy intolerancie, napr. spazmy, akútna bolesť brucha, horúčka, bolesť hlavy a závažná vyrážka, liečbu treba okamžite prerušiť.

Zriedkavo boli hlásené kardiálne hypersenzitívne reakcie (myokarditída a perikarditída) spôsobené mesalazínom.

Po použití mesalazínu boli veľmi zriedkavo hlásené závažné krvné dyskrázie. U pacientov liečených azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom môže súbežná liečba mesalazínom zvyšovať riziko krvnej dyskrázie. Pri podozrení na tieto nežiaduce reakcie alebo pri ich potvrdení sa má liečba okamžite ukončiť.

Pri liečbe pacientov s aktívnym žalúdočným alebo duodenálnym vredom je potrebné postupovať opatrne.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN).

Mesalazín je potrebné vysadiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako sú kožná vyrážka, lézie na slizniciach alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežná liečba nefrotoxicíknymi liekmi, ako sú NSAID a azatioprín, môže zvýšiť riziko renálnej toxicity.

Mesalazín môže zvýšiť myelosupresívny účinok azatioprínu, 6-merkaptopurínu a tioguanínu.

Mesalazín môže znížiť účinok warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Mesalazín sa nemá používať počas gravidity a laktácie okrem situácie, keď podľa názoru lekára potenciálny prínos liečby prevyšuje jej potenciálne riziko. Aj samotné primárne ochorenie (črevné zápalové ochorenie (IBD)) môže zvýšiť riziká ovplyvňujúce tehotenstvo.

Gravidita

O mesalazíne je známe, že prechádza placentárnou bariérou a jeho koncentrácia v pupočníkovej plazme je nižšia ako koncentrácia v plazme matky. Metabolit acetylmisalazín sa nachádza v obdobných koncentráciách v pupočníkovej plazme a plazme matky. Štúdie na zvieratách s perorálne podaným mesalazínom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryo-fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin. Neuskutočnili sa žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie použitia mesalazínu u tehotných žien. Limitované publikované údaje od žien užívajúcich mesalazín nepreukázali zvýšený celkový výskyt vrodených malformácií. Niektoré údaje poukazujú na zvýšený výskyt predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu a nízkej pôrodnej hmotnosti; no tieto nežiaduce účinky súvisia taktiež s aktívnym črevným zápalovým ochorením.

U novorodencov, ktorých matky sa liečili liekom Quintasa Sachet, sa pozorovali poruchy krvi (leukopénia, trombocytopenia, anémia).

Bol hlásený ojedinelý prípad zlyhania obličiek u novorodenca po dlhodobom užívaní vysokých dávok mesalazínu (2 – 4 g perorálne) matkou počas tehotenstva.

Dojčenie

Mesalazín sa vylučuje do materského mlieka. Koncentrácia mesalazínu v materskom mlieku je nižšia ako v krvi matky, pričom koncentrácia jeho metabolitu, acetylmisalazínu, je pravdepodobne rovnaká alebo vyššia. Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie s mesalazínom počas dojčenia. Doteraz je iba málo skúseností s perorálnym použitím u dojčiacich žien. Nemožno vylúčiť reakcie z precitlivenosti, ako je napríklad hnačka. Ak sa u dojčaťa objaví hnačka, dojčenie je potrebné ukončiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal vplyv mesalazínu na samčiu a samičiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nebol skúmaný.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených nižšie bola definovaná nasledovne (podľa konvencie MedDRA): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov)).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia podľa konvencie MedDRA	
	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		zmeny v počte krviniek (agranulocytóza, pancytopenia, leukopénia, neutropénia, trombocytopenia, aplastická anémia)
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívne reakcie, napr. alergický exantém, lieková horúčka, systémový lupus erythematosus, pankolitída
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty	periférna neuropatia
Poruchy srdca a srdcovej	myokarditída, perikarditída	

činnosti		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		alergická pľúcna reakcia (dýchavičnosť, kašeľ, alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia, pľúcna infiltrácia, pneumonitída)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nepríjemné pocity a bolesť brucha, hnačka, plynatosť, nauzea, vracanie	akútna pankreatitída, zhoršenie príznakov kolitídy
Poruchy pečene a žlčových ciest		zmeny vo funkcii pečene (zvýšenie hodnôt transamináz a parametrov indikujúcich cholestázu), hepatitída, cholestatická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	fotosenzitivita*	alopécia, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN)***
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest**		intersticiálna nefritída, renálna insuficiencia, nefrotický syndróm
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		oligospermia (reverzibilná)

* Fotosenzitivita

U pacientov s ochoreniami kože ako atopická dermatitída a atopický ekzém sú hlásené závažnejšie reakcie.

** Frekvencia neznáma: nefrolitiáza (ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.4).

*** V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady toxicity z predávkovania.

Za normálnych okolností je absorpcia mesalazínu z hrubého čreva obmedzená.

Keďže neexistuje špecifické antidotum, v prípade predávkovania je liečba symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: črevné protizápalové liečivá, kyselina aminosalicyllová a príbuzné liečivá, ATC kód: A07EC02.

Mechanizmus účinku

Salcrozine obsahuje mesalazín, známy aj ako kyselina 5-aminosalicylová, s protizápalovým účinkom, ktorého mechanizmus zatiaľ nebol úplne vysvetlený. Ukázalo sa, že mesalazín inhibuje LTB₄-

stimulovanú migráciu črevných makrofágov, a tak môže znížiť zápal čriev obmedzením migrácie makrofágov do zapálených oblastí. Produkcia prozápalových leukotriénov (LTB₄ a 5-HETE) v makrofágoch črevnej steny je inhibovaná. Bolo preukázané, že mesalazín aktivuje PPAR- γ receptory, ktoré neutralizujú jadrovú aktiváciu črevných zápalových odpovedí.

Farmakodynamický účinok

V podmienkach klinických skúšaní mesalazín inhiboval cyklooxygenázu a tým uvoľňovanie tromboxánu B₂ a prostaglandínu E₂. Klinický význam týchto účinkov je však stále nejasný. Mesalazín inhibuje tvorbu faktora aktivujúceho krvné doštičky (PAF). Mesalazín je tiež antioxidant; preukázalo sa, že znižuje tvorbu reaktívnych kyslíkových produktov a zachytáva voľné radikály.

V klinických skúšaniach uskutočňovaných na pacientoch s aktívnou distálnou ulceróznou kolitídou (proktitída/proktosigmoiditída) bola liečba čapíkmi s mesalazínom 500 mg a 1 g v rôznych dávkovacích režimoch (jedenkrát denne/dvakrát denne/trikrát denne) účinná na vyvolanie klinickej, endoskopickej a histologickej remisie choroby. Dlhodobá liečba čapíkmi s mesalazínom bola účinná a bezpečná na udržanie remisie u pacientov s distálnou ulceróznou kolitídou.

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní so 49 pediatrickými pacientmi (vo veku 5 – 17 rokov) s miernou až stredne ťažkou ulceróznou proktitídou sa pri liečbe čapíkmi s 500 mg mesalazínu jedenkrát denne dosiahlo významné zníženie indexu aktivity ochorenia po 3 a 6 týždňoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti liečiva

Farmakokinetika a lokálna dostupnosť: Terapeutická aktivita mesalazínu závisí od lokálneho kontaktu lieku s postihnutou oblasťou črevnej sliznice.

Salcrozine čapíky sú určené na to, aby sa dosiahli vysoké koncentrácie mesalazínu v distálnych častiach intestinálneho traktu a súčasne sa obmedzila systémová absorpcia.

Čapíky účinkujú v celom rekte.

Absorpcia

Absorpcia po rektálnom podaní je nízka, ale závisí od dávky, liekovej formy a rozsahu disperzie. Na základe údajov získaných z analýzy moču od zdravých dobrovoľníkov v rovnovážnom stave pri dennej dávke 2 g (1 g x 2) sa zistilo, že po podaní čapíkov sa absorbuje približne 10 % dávky.

Distribúcia

Väzba mesalazínu na plazmatické bielkoviny je približne 50 %, pri acetylmisalazíne je to približne 80 %.

Biotransformácia

Mesalazín je metabolizovaný presystémovo črevnou sliznicou a systémovo v pečeni na N-acetylmisalazín (acetylmisalazín).

Baktérie hrubého čreva sú tiež zodpovedné za určitý rozsah acetylácie. Predpokladá sa, že acetylácia je nezávislá od fenotypu pacienta ako acetylátora.

Predpokladá sa, že acetylmisalazín je klinicky neaktívny, ale nie je to zatiaľ potvrdené.

Eliminácia

Plazmatický polčas mesalazínu je približne 40 minút a acetylmisalazínu približne 70 minút.

Obidve látky sa vylučujú močom a stolicou.

Močom sa vylučuje predovšetkým acetylmisalazín.

Charakteristiky pacientov

U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek je rýchlosť eliminácie 5-ASA (klírens) znížená, čo vedie k zvýšenej koncentrácii mesalazínu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich nefrotoxických účinkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U všetkých živočíšnych druhov sa preukázali toxické účinky na obličky. Dávky a plazmatické koncentrácie u potkanov a opíc, pri ktorých neboli pozorované toxické účinky (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level), boli 2- až 7,2-násobne vyššie ako dávky používané u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne významné toxické účinky na tráviaci trakt, pečeň alebo krvotvorbu.

Štúdie *in vitro* a *in vivo* nepreukázali žiadne mutagénne účinky. Štúdie karcinogénneho potenciálu na potkanoch nepreukázali zvýšený výskyt nádorov súvisiacich s užívaním lieku.

Štúdie na zvieratách po perorálnom podaní mesalazínu nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tuhý tuk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Čapíky sú balené v PVC/PE stripoch.

Jedno balenie obsahuje 12, 24, 30, 60 a 100 čapíkov.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

FAES FARMA S.A.
Kalea Máximo Agirre 14
489 40 Leioa (Bizkaia)
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0072/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022