1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Salaza, 1000 mg, czopki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy czopek zawiera 1000 mg mesalazyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czopek

Czopek koloru szarawo-białego do lekko fioletowo-czerwonawego, o kształcie torpedy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Salaza jest wskazany do stosowania u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem dystalnego odcinka jelita grubego (zapaleniem odbytnicy oraz zapaleniem odbytnicy i esicy) w celu:
- leczenia w fazie zaostrzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu;
- utrzymania remisji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawkę należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta zgodnie z kryteriami lekarza, w zależności od charakterystyki pacjenta i choroby.

Zalecana dawka u dorosłych to:
- Leczenie w fazie zaostrzenia o łagodnym lub umiarkowanego nasileniu: jeden czopek raz na dobę (1000 mg);
- Utrzymanie remisji: jeden czopek raz na dobę (1000 mg). Można rozważyć zastosowanie mniejszej skutecznej dawki (w tym przypadku należy stosować czopki o mocy 500 mg).

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Salaza nie jest zalecany do stosowania u dzieci młodszych niż 6 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Salaza u dzieci w wieku od 6 do 18 lat są ograniczone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania:
W celu uzyskania zamierzonego skutku produkt leczniczy Salaza należy stosować regularnie i konsekwentnie podczas fazy zaostrzenia lub podczas długotrwałego leczenia w fazie podtrzymującej.

Przed podaniem czopka zaleca się wypróżnienie.

Czopki należy wprowadzać, gdy pacjent leży na lewym boku, i zaleca się, by pacjent pozostał w tej pozycji przez około 1 godzinę.

Czopki należy wprowadzać głęboko do odbytu i powinny one pozostać w odbytnicy przez 1 do 3 godzin w celu zwiększenia skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (mesalazynę), salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Skaza krwotoczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie produktem leczniczym Salaza należy prowadzić pod nadzorem medycznym.

Należy wykonywać badania krwi (morfologia krwi, parametry czynnościowe wątroby, takie jak aktywność aminotransferaz, stężenie kreatyniny) i badania moczu. Zaleca się przeprowadzanie tych badań po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie w odstępach co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Jeżeli wyniki są prawidłowe, badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące. W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów choroby badania należy przeprowadzić natychmiast.

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie monitorować. W przypadku pogorszenia się czynności nerek w okresie leczenia należy podejrzewać wystąpienie działania nefrotoksycznego mesalazyny.

Podczas stosowania mesalazyny zgłaszano przypadki kamicy nerkowej, w tym tworzenie się kamieni zawierających w 100% mesalazynę. Zaleca się przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobami układu oddechowego, w szczególności z astmą, zaleca się uważne monitorowanie medyczne podczas leczenia mesalazyną.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na sulfasalazynę, leczenie produktem leczniczym Salaza również należy prowadzić pod uważnym nadzorem nadzorem medycznym. Jeśli wystąpią ostre objawy nietolerancji, takie jak skurcze, ostry ból brzucha, gorączka, ból głowy i ciężka wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie.

Rzadko zgłaszano reakcje nadwrażliwości z zajęciem mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia) wywołane stosowaniem mesalazyny.
Podczas stosowania mesalazyny bardzo rzadko zgłaszano ciężkie zaburzenia składu krwi. Jednoczesne leczenie mesalazyną może zwiększyć ryzyko zaburzeń składu krwi u pacjentów otrzymujących azatioprynę lub 6–merkaptopurynę. W przypadku podejrzenia lub pewności występowania tych działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji.
Jednoczesne stosowanie leków o działaniu nefrotoksycznym, takich jak NLPZ i azatiopryny, może zwiększać ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego.
Mesalazyna może nasilać działanie mielosupresyjne azatiopryny, 6–merkaptopuryny i tioguaniny.
Mesalazyna może osłabiać działanie warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mesalazyny nie należy stosować w okresie ciąży i laktacji, za wyjątkiem sytuacji, gdy w opinii lekarza potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia. Sama choroba podstawowa (choroba zapalna jelit) może zwiększać ryzyko niepomyślnego przebiegu ciąży.

Ciąża:
Wiadomo, że mesalazyna przenika przez barierę krew-łożysko i jej stężenie w osoczu krwi pępowinowej jest mniejsze niż stężenie w osoczu matki. Stężenie metabolitu acetylomesalazyny jest podobne zarówno w osoczu krwi pępowinowej, jak i w osoczu matki. Badania na zwierzętach, którym podawano mesalazynę doustnie, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Brak wystarczającej ilości dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Salaza u kobiet w okresie ciąży. Ograniczone opublikowane dane dotyczące ludzi nie wskazują na zwiększenie całkowitej częstości występowania wad wrodzonych. Niektóre dane wskazują na zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu, urodzenia martwego dziecka lub małej masy urodzeniowej; jednakże te działania niepożądane na przebieg ciąży są również związane z czynną zapalną chorobą jelit.
Zgłaszano zaburzenia krwi (leukopenię, trombocytopenię, niedokrwistość) u noworodków matek leczonych produktem leczniczym Quintasa Sachet.

W pojedynczym przypadku po długotrwałym stosowaniu dużej dawki mesalazyny (2–4g, doustnie) w okresie ciąży zgłoszono niewydolność nerek u noworodka.

Karmienie piersią
Mesalazyna przenika do mleka ludzkiego. Stężenie mesalazyny w mleku kobiecym jest mniejsze niż we krwi matki, podczas gdy metabolit – acetylomesalazyna – występuje w podobnych lub zwiększonych stężeniach. Nie przeprowadzono badań kontrolowanych z zastosowaniem produktu leczniczego Salaza podczas karmienia piersią. Obecnie istnieje jedynie ograniczone doświadczenie podczas karmienia piersią u kobiet po podaniu doustnym. Nie można wykluczyć wystąpienia reakcji nadwrażliwości, takich jak biegunka. W razie wystąpienia biegunki u noworodka/niemowlęcia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność:
Badania na zwierzętach, którym podawano mesalazynę, nie wykazują żadnego wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania niżej wymienionych działań niepożądanych została zdefiniowana na podstawie następującej konwencji (konwencja zgodnie z terminologią MedDRA): bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów	Konwencja częstości MedDRA	
	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmiana liczby krwinek (agranulocytoza, pancytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna).
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości, takie jak wyprysk alergiczny, gorączka polekowa, toczeń rumieniowaty, zapalenie jelita

		grubego na całej długości (pancolitis).
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy.	Neuropatia obwodowa.
Zaburzenia serca	Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia.	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Reakcje alergiczne w obrębie płuc (duszność, kaszel, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyskomfort i ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty.	Ostre zapalenie trzustki. Nasilenie objawów zapalenia jelita grubego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia parametrów czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz i parametrów wskazujących na cholestazę), zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło*	Łysienie. Rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa–Johnsona.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból stawów.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych **		Śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Oligospermia (odwracalna).

Nadwrażliwość na światło
Cięższe działania niepożądane zgłaszane są u pacjentów z istniejącymi już chorobami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk atopowy.
** Częstość nieznana: kamica nerkowa (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych przypadków działania trującego związanego z przedawkowaniem.
W normalnych warunkach wchłanianie mesalazyny w jelicie grubym jest ograniczone.
Ponieważ nie ma swoistej odtrutki, w przypadku przedawkowania leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit. Kwas aminosalicylowy i leki o podobnym działaniu. Kod ATC: A07EC02.

Mechanizm działania
Produkt leczniczy Salaza zawiera mesalazynę, znaną również pod nazwą kwas 5–aminosalicylowy, która wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez mechanizm, który nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Wykazano, że mesalazyna hamuje stymulowaną przez LTB4 migrację makrofagów w jelitach, zatem może ona zmniejszać stan zapalny jelit poprzez ograniczenie migracji makrofagów do obszarów objętych stanem zapalnym. Hamowana jest produkcja leukotrienów prozapalnych (LTB4 i 5-HETE) w makrofagach ściany jelita. Wykazano, że mesalazyna aktywuje receptory PPAR-γ, które neutralizują aktywację jądrową odpowiedzi zapalnej w jelicie.

Działanie farmakodynamiczne
W badaniach mesalazyna hamowała cyklooksygenazę, a zatem uwalnianie tromboksanu B2 i prostaglandyny B2, jednak znaczenie kliniczne tego działania jest wciąż niejasne. Mesalazyna hamuje wytwarzanie czynnika aktywującego płytki (ang. platelet activating factor, PAF). Mesalazyna jest również antyoksydantem. Wykazano, że zmniejsza ona powstawanie reaktywnych produktów tlenu i wychwytuje wolne rodniki.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem dystalnego odcinka jelita grubego (zapaleniem odbytnicy lub zapaleniem odbytnicy i esicy) leczenie mesalazyną w postaci czopków w dawce 500 mg i 1 g w różnych schematach dawkowania (raz na dobę, dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) było skuteczne w uzyskiwaniu klinicznej, endoskopowej i histologicznej remisji choroby. Długotrwałe leczenie czopkami zawierającymi mesalazynę było skuteczne i bezpieczne w utrzymywaniu remisji u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem dystalnego odcinka jelita grubego.

Dzieci i młodzież:
W badaniu klinicznym u 49 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 5 do 17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem odbytnicy o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w wyniku leczenia mesalazyną w postaci czopków o mocy 500 mg raz na dobę uzyskano znamienne zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby po 3 i 6 tygodniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej
Farmakokinetyka i dostępność miejscowa: Lecznicze działanie mesalazyny zależy od miejscowego kontaktu leku z chorobowo zmienionym obszarem błony śluzowej jelita.

Produkt leczniczy Salaza w postaci czopków został opracowany w taki sposób, aby osiągać duże stężenia mesalazyny w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego przy zmniejszonym wchłanianiu ogólnoustrojowym.
Działanie czopków obejmuje odbytnicę.

Wchłanianie: Po podaniu doodbytniczym wchłanianie jest niewielkie, ale zależne od dawki, postaci i stopnia dyspersji. Na podstawie danych ilościowych uzyskanych z badań moczu od zdrowych ochotników, w stanie nasycenia, którym podawano dawkę dobową 2 g (1 g x 2), wykazano, że po podaniu czopków wchłania się około 10% dawki.

Dystrybucja: Mesalazyna i acetylomesalazyna wiąże się z białkami osocza odpowiednio w około 50% i 80%.

Metabolizm: Mesalazyna jest metabolizowana przedukładowo w błonie śluzowej jelita oraz układowo w wątrobie do N–acetylomesalazyny (acetylomesalazyny).
Flora bakteryjna jelita grubego jest również odpowiedzialna za część procesu acetylacji. Wydaje się, że proces acetylacji jest niezależny od fenotypu pacjenta w odniesieniu do reakcji acetylacji.

Uważa się, że acetylomesalazyna jest klinicznie nieczynna, jednak wciąż wymaga to potwierdzenia.

Eliminacja: Okres półtrwania mesalazyny w osoczu wynosi około 40 minut, a acetylomesalazyny około 70 minut.

Obydwie substancje są wydalane z moczem i kałem.
Wydalanie z moczem dotyczy głównie acetylomesalazyny.

Charakterystyka pacjentów:
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek szybkość eliminacji (klirens) 5–ASA jest zmniejszona i skutkuje to zwiększonym stężeniem mesalazyny, co może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych działań nefrotoksycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie nefrotoksyczne zostało dowiedzione u wszystkich badanych gatunków. Dawki stosowane u szczurów i małp oraz stężenia w osoczu, przy których nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Levels, NOAELs), przekraczały dawki stosowane u ludzi o współczynnik 2–7.2.
U zwierząt nie zaobserwowano żadnych istotnych działań toksycznych dotyczących przewodu pokarmowego, wątroby lub układu krwiotwórczego.

Testy *in vitro* i badania *in vivo* nie wykazały żadnych oznak działania mutagennego. Badania działania rakotwórczego przeprowadzone szczurach nie dostarczyły żadnych dowodów na zależne od substancji czynnej zwiększenie częstości występowania guzów.

Badania na zwierzętach, którym podawano mesalazynę doustnie, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Czopki są pakowane w blistry miękkie z folii PVC/PE.

Każde opakowanie zawiera 12, 24, 30 lub 100 czopków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FAES FARMA S.A.
Kalea Maximo Agirre 14
48940 Leioa, Bizkaia
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25973

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 sierpnia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2020