

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salofalk 500 mg enterodepotrakeet
Salofalk 1 000 mg enterodepotrakeet
Salofalk 1,5 g enterodepotrakeet
Salofalk 3 g enterodepotrakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi Salofalk 500 mg rakeita sisältää 500 mg mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 1 000 mg rakeita sisältää 1 000 mg mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 1,5 g rakeita sisältää 1,5 g mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 3 g rakeita sisältää 3 g mesalatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi Salofalk 500 mg rakeita sisältää 1,0 mg aspartaamia ja 0,02 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1 000 mg rakeita sisältää 2,0 mg aspartaamia ja 0,04 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1,5 g rakeita sisältää 3,0 mg aspartaamia ja 0,06 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 3 g rakeita sisältää 6,0 mg aspartaamia ja 0,12 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterodepotrakeet.

Kuvaus: Sauvamaisia tai pyöreitä, harmaanvalkoisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoitoon ja remission ylläpitohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoito:

Kerran vuorokaudessa 1 annospussi Salofalk 3 g rakeita, 1 tai 2 annospussia Salofalk 1,5 g rakeita tai 3 annospussia Salofalk 1 000 mg rakeita tai 3 annospussia Salofalk 500 mg rakeita (vastaten 1,5–3,0 g mesalatsiinia vuorokaudessa) potilaskohtaisen kliinisen tarpeen mukaan. Lääke otetaan mieluiten aamuisin.

Määrätty vuorokausiannos voidaan myös ottaa jaettuna kolmeen annokseen (1 annospussi Salofalk 500 mg rakeita kolmesti vuorokaudessa tai 1 annospussi Salofalk 1 000 mg rakeita kolmesti vuorokaudessa), jos se on potilaan kannalta kätevämpää.

Colitis ulcerosan remission ylläpitohoito:

Normaali ylläpitohoito on 0,5 g mesalatsiinia kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla), mikä vastaa kokonaispäiväannoksena 1,5 g mesalatsiinia.

Jos potilaalla on lisääntynyt uusiutumisen riski lääketieteellisten syiden takia tai vaikeuksia noudattaa normaalia annostusta (kolme kertaa vuorokaudessa), voi annostusohjetta muuttaa niin, että vuorokaudessa otetaan 3,0 g mesalatsiinia kerta-annoksena mieluiten aamuisin.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehosta lapsille (ikä 6–18 vuotta) on vain rajallisesti tietoa.

Yli 6-vuotiaat lapset ja nuoret:

Sairauden aktiivivaiheissa: Annostus tulee määritellä yksilöllisesti. Aloitusannos on 30-50 mg/kg/vrk joko kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin, tai jaettuna useampaan annokseen. Maksimiannos on 75 mg/kg/vrk.

Kokonaisannoksen ei saa ylittää aikuisten maksimiannosta.

Ylläpito-hoidossa: Annostus tulee määritellä yksilöllisesti. Aloitusannos on 15-30 mg/kg/vrk jaettuna useampaan annokseen. Kokonaisannoksen ei saa ylittää aikuisten suositusannosta.

Yleisesti ottaen suositellaan, että lapsille, joiden paino on enintään 40 kg, annetaan puolet aikuisten annoksesta ja yli 40 kg painoisille lapsille tavanomainen aikuisten annos.

Antotapa

Salofalk -annospusseissa olevia rakeita ei saa pureskella. Rakeet asetetaan kielelle ja niellään pureskelematta runsaan nesteen kera.

Sekä akuutteja tulehdusvaiheita hoidettaessa että pitkäaikaishoidon aikana Salofalk -rakeita pitää käyttää säännöllisesti ja johdonmukaisesti toivotun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Lääkäri päättää hoidon keston.

4.3 Vasta-aiheet

Salofalk -rakeet ovat vasta-aiheisia seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana otetaan hoitavan lääkärin päätöksen mukaan verikokeita (verenkuva ja erittelylaskenta, maksan toimintakokeet kuten ALAT- ja ASAT-arvot, seerumin kreatiniini) ja virtsakokeita (liuskatestit). Suosituksena on tehdä kontrollitutkimukset 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen vielä 2–3 kertaa 4 viikon välein.

Jos löydökset ovat normaalit, kontrollitutkimuksia tulee tehdä 3 kk välein. Jos uusia oireita ilmenee, kontrollitutkimukset on tehtävä heti.

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Salofalk -rakeita ei pidä käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Mesalatsiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos munuaistoiminta heikkenee hoidon aikana.

Potilaita, joilla on jokin keuhkosairaus, tulee seurata hyvin huolellisesti Salofalk-rakeiden käytön aikana. Tämä koskee etenkin astmaatikkoja.

Jos potilas on saanut aiemmin haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä, on aiheellista seurata hänen tilaansa tarkoin Salofalk-hoidon alkuvaiheissa. Jos Salofalk-rakeet aiheuttavat akuutteja intoleranssiongelmia kuten vatsan kouristelua, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa, hoito tulee lopettaa heti.

Fenyyliketoniuripotilaita hoidettaessa on otettava huomioon, että Salofalk -rakeet sisältävät makeutusaineena aspartaamia vastaten 0,56 mg (Salofalk 500 mg rakeet), 1,12 mg (Salofalk 1 000 mg rakeet) ja 1,68 mg (Salofalk 1,5 g rakeet) ja 3,36 mg (Salofalk 3 g rakeet) fenyylialaniinia.

Salofalk -rakeet sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

- Laktuloosi tai muut samankaltaiset ulosteen pH-arvoa alentavat valmisteet: mesalatsiinin vapautuminen rakeista saattaa heikentyä bakteerimetaboliasta johtuvan pH-arvon alenemisen vuoksi

Jos potilas käyttää samanaikaisesti atsatiopriinia, 6-merkaptopuriinia tai tioguaaniinia, on otettava huomioon, että atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin myelosuppressiiviset vaikutukset saattavat voimistua.

On heikkoa näyttöä siitä, että mesalatsiini saattaa heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Salofalk-rakeiden käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot rajallisesta määrästä raskauksia eivät kuitenkaan viittaa mesalatsiinin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa.

Yhdessä tapauksessa, jossa raskaana oleva nainen käytti suurta mesalatsiiniannosta (2–4 g suun kautta) pitkään raskauden aikana, vastasyntyneellä todettiin munuaisten vajaatoimintaa.

Suun kautta annetulla mesalatsiinilla tehtyjen eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Salofalk-rakeita tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Imetyksen aikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain rajallisesti tietoa. Yliherkkyysoireiden kuten ripulin mahdollisuutta imeväisellä ei voida sulkea pois. Näin ollen Salofalk-rakeita tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos imeväiselle kehittyy ripulia, imetys tulee lopettaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salofalk -rakeilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on merkityksetön.

4.8 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	MedDRA-luokituksen mukainen esiintymistiheys	
	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinaiset (< $1/10\,000$)
Veri ja imukudos		Veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombositopenia)
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus	Perifeerinen neuropatia
Sydän	Myokardiitti, perikardiitti	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien hengenahdistus, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infiltraatit, pneumoniitti)
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu	Akuutti haimatulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoiminnan häiriöt, mm. akuutti ja krooninen interstitiaalfriitti ja munuaisten vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Valoherkkyys	Hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, nivelkipu
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysreaktiot kuten allerginen eksanteema, lääkekuume, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä, pankoliitti
Maksa ja sappi		Maksa-arvojen muutokset (transaminaasiarvojen ja kolestaasiaparametrien suureneminen), maksa-tulehdus, kolestaattinen hepatiitti
Sukupuolielimet ja rinnat		(Korjautuva) oligospermia

Valoherkkyys

Vakavammista reaktioista on ilmoitettu potilailla, joilla on aiempi ihosairaus, kuten atooppinen ihotulehdus tai atooppinen ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on niukasti tietoja (esimerkiksi itsemurhayritys suurten oraalisten mesalatsiiniannosten yhteydessä), eivätkä ne viittaa munuais- eikä maksatoksisuuteen. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet; Aminosalisyylihappo ja sitä muistuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: A07EC02

Vaikutusmekanismi

Tulehdusta lievittävän vaikutuksen mekanismia ei tunneta. *In vitro* tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että lipoksigenaasin estolla voi olla osuutta asiaan.

Lääkkeen on myös osoitettu vaikuttavan suolen limakalvon prostaglandiinipitoisuuksiin. Mesalatsiini (5-aminosalisyylihappo eli 5-ASA) saattaa myös siepata reaktiivisia happiradikaaleja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettava mesalatsiini vaikuttaa lähinnä paikallisesti suolen limakalvolla. Se vaikuttaa suolen luumenin puolelta myös limakalvon alaiseen kudokseen. Siksi on tärkeää, että mesalatsiini pääsee kulkeutumaan tulehdusalueille. Mesalatsiinin systeemillä biologisella hyötyosuudella ja plasman lääkeainepitoisuuksilla ei ole merkitystä hoitotehon kannalta, mutta ne vaikuttavat valmisteen turvallisuuteen. Salofalk-rakeet ovat entero-päällysteisiä, jotta vaikuttava aine pääsisi halutulle alueelle. Eudragit L -päällysteen ansiosta mesalatsiinin vapautuminen riippuu pH:sta, ja rakeiden matriksirakenne hidastaa lääkkeen vapautumista.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä tietoa mesalatsiinista:

Imeytyminen

Mesalatsiinia imeytyy eniten suolen proksimaalisilta alueilta ja vähiten sen distaalisilta alueilta.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu sekä presysteemisesti suolen limakalvolla että maksassa farmakologisesti inaktiivisesti N-asetyyli-5-aminosalisyylisäureiksi (N-Ac-5-ASA). Asetylaatio ei nähtävästi riipu potilaan asetylaatiofenotyypistä. Osa asetylaatiosta tapahtuu nähtävästi paksusuolen bakteerien vaikutuksesta. Mesalatsiini sitoutuu 43-prosenttisesti ja N-Ac-5-ASA taas 78-prosenttisesti proteiineihin.

Eliminaatio

Mesalatsiini ja sen metaboliitti N-Ac-5-ASA eliminoituvat ulosteeseen (valtaosa), munuaisten kautta (20–50 % riippuen antotavasta, valmistemuodosta ja mesalatsiinin vapautumistavasta) ja sappeen (vähäinen osuus). Munuaisten kautta erittyy lähinnä N-Ac-5-ASAA. Noin 1 % suun kautta otettavasta kokonaismesalatsiiniannoksesta erittyy rintamaitoon, lähinnä N-Ac-5-ASAn muodossa.

Spesifistä tietoa Salofalk-rakeista:

Jakautuminen

Raekoko on noin 1 mm, joten valmiste siirtyy nopeasti mahasta ohutsuoleen.

Farmakoskintigrafian ja farmakokinetiikan yhdistetty tutkimus osoitti, että lääke etenee ileosekaalialueelle noin 3 tunnissa ja nousevaan kooloniin noin 4 tunnissa. Paksusuolen kokonaisläpikulkuaika on noin 20 tuntia. Arviolta noin 80 % annetusta annoksesta kulkeutuu kooloniin, sigmasuolen ja peräsuolen alueelle.

Imeytyminen

Mesalatsiinin vapautuminen Salofalk-rakeista alkaa noin 2–3 tunnin viiveellä, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 4–5 tunnissa. Suun kautta otetun mesalatsiinin systeeminen biologinen hyötyosuus on arviolta noin 15–25 %.

Ruokailu viivyttaa imeytymistä 1–2 tuntia, mutta ei vaikuta imeytymisnopeuteen eikä imeytyvään määrään.

Eliminaatio

Käytettäessä 500 mg mesalatsiiniannoksia kolmesti vuorokaudessa mesalatsiinin ja N-Ac-5-ASAn yhteenlaskettu munuaispuhdistuma oli vakaassa tilassa noin 25 %. Alle 1 % suun kautta otetusta mesalatsiiniannoksesta erittyi kanta-aineen muodossa. Tässä tutkimuksessa eliminaation puoliintumisaika oli 4,4 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta (rotta) sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria suun kautta annettuja mesalatsiiniannoksia, on havaittu munuaistoksisuutta (papillanekroosi ja epiteelivauriot proksimaalisen tubuluksen pars convolutassa tai koko nefronin alueella). Löydäksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)
Karmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön sitruunahappo
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Methakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)
Metyyliselluloosa
Polyakrylaattidispersio, 40 % (Eudragit NE 40 D, jossa 2 % nonoksynoli 100:ta)
Povidoni K 25
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Simetikoni
Sorbiinihappo
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti
Vaniljakastikearomi (sisältää sakkaroosia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus: Polyesteri/alumiini/polyeteenikalvosta valmistetut annospussit

Yksi Salofalk 500 mg annospussi sisältää 0,93 g rakeita.

Yksi Salofalk 1000 mg annospussi sisältää 1,86 g rakeita.

Yksi Salofalk 1,5g annospussi sisältää 2,79 g rakeita.

Yksi Salofalk 3g annospussi sisältää 5,58 g rakeita.

Pakkauskoot: 50, 100 tai 300 annospussia, joissa Salofalk 500 mg rakeita

Pakkauskoot: 20, 50, 60, 100 tai 150 annospussia, joissa Salofalk 1 000 mg rakeita

Pakkauskoot: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 tai 150 annospussia, joissa Salofalk 1,5 g rakeita.

Pakkauskoot: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 annospussia, joissa Salofalk 3 g rakeita.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Saksa
Puh. +49 (0)761 1514-0

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Salofalk 500 mg enterodepotraakeet: 17473
Salofalk 1 000 mg enterodepotraakeet: 17474
Salofalk 1,5 g enterodepotraakeet: 23501
Salofalk 3 g enterodepotraakeet: 28672

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	22.12.2004 (Salofalk 500 mg/1000 mg enterodepotraakeet) 20.11.2008 (Salofalk 1,5 g enterodepotraakeet) 26.7.2011 (Salofalk 3 g enterodepotraakeet)
-------------------------------------	--

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	15.10.2006 (Salofalk 500 mg/1000 mg enterodepotraakeet)
---------------------------------------	---

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2017