

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salofalk 1 g enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 1 g mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletit

Keltaisia tai okranvärisiä, pitkänomaisia (20–21 mm), kaksoiskuperia, sileäpintaisia enterotabletteja, joiden reunat on pyörästetty.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelu vuorokausiannos lievän tai keskivaikean colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoitoon on yksi Salofalk 1 g tabletti kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla, vastaa 3 g:aa mesalatsiinia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

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

Vähintään 6-vuotiaat lapset, joiden paino on > 40 kg

Annostus tulee määrittellä yksilöllisesti. Aloitusannos on 30–50 mg/kg/vrk jaettuna useampaan annokseen. Enimmäisannos on 75 mg/kg/vrk. Kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten enimmäisannosta.

Lapsille, joiden paino on yli 40 kg, voidaan antaa samaa annosta kuin aikuisille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset, joiden paino on ≤ 40 kg

Lapsille, joiden paino on enintään 40 kg, tulisi mieluiten käyttää pienemmän vahvuuden mesalatsiinivalmisteita (esim. valmisteita, jotka sisältävät 500 mg mesalatsiinia).

Antotapa

Salofalk 1 g tabletit otetaan 1 tunti ennen aterioita. Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta, jotta enteropäällyste säilyy ehjänä, ja ne otetaan runsaan nestemäärän kera.

Jos tabletin nieleminen on vaikeaa, tulee käyttää jotakin muuta mesalatsiinin lääkeainetta (esim. rakeita).

Salofalk 1 g tabletteja pitää käyttää säännöllisesti ja yhtäjaksoisesti toivotun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Hoidon kesto

Colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoito kestää yleensä 8 viikkoa. Lääkäri päättää hoidon keston.

Huomautus

Tavanomainen annostus remission ylläpito-hoidossa on 500 mg mesalatsiinia kolme kertaa vuorokaudessa. Tähän käyttöaiheeseen on saatavana 500 mg mesalatsiinia sisältäviä valmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Salofalk 1 g tabletit ovat vasta-aiheisia seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- 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 (liuskatetit). 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 kuukauden välein. Jos uusia oireita ilmenee, kontrollitutkimukset on tehtävä heti.

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Mesalatsiinia ei pidä käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Mesalatsiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos munuaistoiminta heikkenee hoidon aikana. ***Tällöin Salofalk 1 g tablettien käyttö on lopetettava välittömästi.***

Nefrolitiaasitapauksia on raportoitu mesalatsiinin käytön yhteydessä koskien myös munuaiskiviä, jotka ovat 100-prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Mesalatsiini voi aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaruskeaksi, kun se on ollut kontaktissa natriumhypokloriitin kanssa (esim. WC:ssä, joka on pesty natriumhypokloriitilla, jota tietyt valkaisevat puhdistusaineet sisältävät).

Vakavaa veren dyskrasiaa on raportoitu hyvin harvoin mesalatsiinin käytön yhteydessä. Hematologiset tutkimukset tulee tehdä, jos potilaalla on selittämätöntä verenvuotoa, mustelmia, purppuraa, anemiam, kuumetta tai nielun ja kurkunpään kipua. Salofalk 1 g tablettien käyttö on lopetettava, jos veren dyskrasiaa epäillään tai se todetaan.

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysreaktioita (myokardiittia ja perikardiittia) on raportoitu harvoin. Tällöin Salofalk 1 g tablettien käyttö on lopetettava välittömästi.

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

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN).

Mesalatsiinin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vakavien ihoreaktioiden oireita ja löydöksiä, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Jos potilas on saanut aiemmin haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä, on aiheellista seurata hänen tilaansa tarkoin mesalatsiinihoidon alkuvaiheissa.

Jos Salofalk 1 g tabletit aiheuttavat akuutteja intoleranssiongelmia kuten vatsan kouristelua, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa, hoito tulee lopettaa heti.

Huomautus

Jos potilaalle on tehty suolen resektio/leikkaus sykkyräsuolen ja umpisuolen alueella ja ileosekaaliläppä on poistettu, Salofalk 1 g tabletit saattavat kulkeutua suoliston läpi liian nopeasti ja erittyä liukenemattomina ulosteeseen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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 riittäviä tietoja mesalatsiininkäytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot rajallisesta määrästä raskauksia eivät kuitenkaan viittaa mesalatsiinin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi saatavana 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 tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Salofalk 1 g tabletteja 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 kokemusta. Yliherkkyysoireiden kuten ripulin mahdollisuutta imeväisellä ei voida sulkea pois. Näin ollen Salofalk 1 g tabletteja 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 koneidenkäyttökykyyn

Mesalatsiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu mesalatsiinin annon jälkeen:

Elinjärjestelmä	MedDRA-luokituksen mukainen esiintymistiheys				
	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	Hyvin harvinainen (<1/10\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos				Veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia)	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet kuten allerginen eksanteema, lääkekuume, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä, pankoliitti	
Hermosto	Päänsärky		Heitehuimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän			Myokardiitti, perikardiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien hengenahdistus, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, keuhkoeosinofilia, keuhkojen infiltraatit, pneumoniitti)	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, akuutti haimatulehdus			
Maksa ja sappi			Kolestaattinen hepatiitti	Hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina		Valoherkkyys	Hiustenlähtö	Yleisoireinen eosinofiilinen

					oireyhtymä (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu	Lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaistoiminnan häiriöt, mm. akuutti ja krooninen interstitiaalinfriitti ja munuaisten vajaatoiminta	Nefrolitiaasi*
Sukupuolielimet ja rinnat				(Korjautuva) oligospermia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Astenia, uupumus		
Tutkimukset		Maksan toiminnan parametrien muutokset (transaminaasien ja kolestaasin parametrien nousu), haimaentsyymien muutokset (lipaasin ja amylaasin nousu), eosinofiilien määrän nousu			

* Katso lisätietoja kohdasta 4.4

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4).

Valoherkkyys

Vaikeammista 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-haittasapajon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on niukasti tietoja (esimerkiksi itsemurhayritys suurten oraalisten mesalatsiiniannosten yhteydessä), eivätkä ne viittaa munuais- tai 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 mekanismeja 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-aminosalisyylisyylihappon eli 5-ASA) saattaa myös siepata reaktiivisia happiradikaaleja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettava mesalatsiini vaikuttaa lähinnä paikallisesti suolen limakalvolla. Se vaikuttaa suolen lumenin puolelta myös limakalvon alaiseen kudokseen. Siksi on tärkeää, että mesalatsiini pääsee kulkeutumaan tulehdusalueille. Mesalatsiinin systeemisellä biologisella hyötyosuudella ja plasman lääkeainepitoisuuksilla ei siis ole merkitystä hoitotehon kannalta, mutta ne vaikuttavat valmisteen turvallisuuteen. Salofalk 1 g tableteissa on Eudragit L - enteropäällyste, joten mesalatsiinin vapautuminen riippuu pH:sta.

5.2 Farmakokineetiikka

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-aminosalisyylisyylihapoksi (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 1 g tableteista:

Mesalatsiinin vapautuminen Salofalk 1 g tableteista alkaa noin 4 tunnin viiveellä. Mesalatsiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 8 tunnissa ja ovat kerta-annoksen jälkeen $2,5 \pm 3,4 \mu\text{g/ml}$ mesalatsiinin osalta ja $2,5 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ N-Ac-5-ASA-metaboliitin osalta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta (rotta) sekä lisääntymistoksisuutta 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). Löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K 25
Kroskarmelloosinatrium
Metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)
Metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2) (Eudragit S 100)
Kalsiumstearaatti [kasvipäriäinen]
Talkki
Makrogoli 6000
Hypromelloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpipainopakkaus: PVC/PVDC (oranssi-läpinäkyvä) / alumiiniläpipainofolio

Pakkauskoost:

Läpipainopakkaukset, joissa on 20, 50, 60, 90,100 ja 150 Salofalk 1 g tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Saksa
Puh.: +49 (0)761 1514-0
Faksi: +49 (0)761 1514-321
Sähköposti: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

43463

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salofalk 1 g enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Gula till ockragula, avlånga (20-21 mm), bikonvexa enterotabletter med avrundade kanter och slät yta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av akuta skov av lindrig till medelsvår ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad daglig dos för behandling av akuta skov av lindrig till medelsvår ulcerös kolit är en Salofalk 1 mg tablett tre gånger dagligen (morgon, middag och kväll, motsvarande 3 mg mesalazin dagligen).

Pediatrisk population

Det finns endast begränsad dokumentation beträffande effekt hos barn (ålder 6-18 år).

Barn 6 år och äldre och som väger > 40 kg

Dosen ska bestämmas individuellt, med start om 30-50 mg/kg/dag i uppdelade doser. Maximal dos är 75 mg/kg/dag. Den totala dosen ska inte överstiga maximal vuxendos.

Barn som väger över 40 kg kan behandlas med samma dos som för vuxna.

Barn 6 år och äldre och som väger ≤ 40 kg

Till barn som väger upp till 40 kg är det fördelaktigt att använda mesalazinpreparat med lägre styrka (t.ex. läkemedel som innehåller 500 mg mesalazin).

Administreringsätt

Salofalk 1 g tabletter ska tas 1 timme före måltid. De ska inte tuggas utan sväljas hela, för att säkerställa att enterobelaggen bibehålls och tas med rikligt med vätska.

Vid svårigheter att svälja tablett ska en annan beredningsform av mesalazin (t.ex. granulat)

användas.

Behandling med Salofalk 1 g tabletter ska administreras regelbundet och konsekvent för att uppnå önskad terapeutisk effekt.

Behandlingens längd

Behandling av akuta episoder av ulcerös kolit pågår vanligtvis i 8 veckor. Behandlingstiden bestäms av läkaren.

Anmärkning

Standardbehandlingen för underhåll av remission är 500 mg mesalazin tre gånger dagligen. För denna indikation finns läkemedel innehållande 500 mg mesalazin tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

Salofalk 1 g tabletter är kontraindicerade vid följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av blodprover (differentierad blodstatus, leverfunktionstester såsom ALAT eller ASAT, serumkreatinin) och urinstatus (urinstickor) ska utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning. Det rekommenderas att utföra uppföljningstester 14 dagar efter behandlingens början och därefter ytterligare 2 eller 3 tester med 4 veckors intervall.

Om provsvaren är normala ska uppföljningstester utföras var tredje månad. Skulle nya symtom uppträda ska dessa tester omedelbart utföras.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Mesalazin bör då inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazin-inducerad renal toxicitet bör misstänkas om njurfunktionen försämras under behandlingen. **Om så är fallet ska behandling med Salofalk 1 g tabletter omedelbart avbrytas.**

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användningen av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazinnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypokloritblekmedel (t.ex. i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

Mycket sällsynta fall av allvarlig blod dyskrasi har rapporterats med mesalazin. Hematologiska undersökningar ska genomföras om patienten har blödningar, blåmärken, purpura, anemi, feber eller faryngolaryngeal smärta utan känd orsak. Behandling med Salofalk 1 g tabletter ska avbrytas vid misstänkt eller bekräftad blod dyskrasi.

Sällsynta fall av mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myokardit och perikardit) har rapporterats. Behandling med Salofalk 1 g tabletter ska då omedelbart avbrytas.

Patienter med någon lungsjukdom ska övervakas mycket noga under behandling med mesalazin. Detta gäller särskilt patienter med astma.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling.

Mesalazin ska sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.

Patienter som tidigare fått biverkningar av preparat innehållande sulfasalazin ska noga övervakas vid påbörjande av en behandling med mesalazin.

Om Salofalk 1 g tabletter förorsakar akuta symtom på överkänslighet, till exempel magkramper, akuta buksmärtor, feber, svår huvudvärk eller hudutslag, skall behandlingen omedelbart avbrytas.

Anmärkning

Hos patienter som har genomgått tarmresektion/tarmoperation i ileocecalregionen med borttagning av ileoceckalklaffen, kan det hända att Salofalk 1 g tabletter utsöndras icke upplösta i avföringen på grund av snabb tarmpassage.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Hos patienter som samtidigt behandlas med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin ska risken för ökade myelosuppressiva effekter av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin tas i beaktande.

Det finns svaga bevis på att mesalazin kan minska den antikoagulerande effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av mesalazin i gravida kvinnor. Data från ett begränsat antal exponeringar hos gravida kvinnor tyder emellertid inte på att mesalazin utövar någon negativ effekt under graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data. Ett enstaka fall av njursvikt hos det nyfödda barnet har rapporterats efter hög, långvarig dos av mesalazin (2-4 g peroralt) till den gravida kvinnan.

Djurstudier med peroralt givet mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på dräktighet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Salofalk 1 g tabletter ska endast ges till gravida kvinnor om de eventuella fördelarna av behandlingen uppväger de eventuella riskerna.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra, och i mindre utsträckning mesalazin, utsöndras i bröstmjölk. Hittills finns det endast begränsad erfarenhet från användning under amning. Överkänslighetsreaktioner som t.ex. diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Därför ska Salofalk 1 g tabletter endast ges till ammande mödrar om de eventuella fördelarna av behandlingen uppväger de eventuella riskerna. Om spädbarnet utvecklar diarré ska amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mesalazin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats efter administrering av mesalazin:

Organsystem	Enligt MedDRA-konventionen om frekvens				
	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Förändrad blodbild (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Immunsystemet				Överkänslighets- reaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsutlöst feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		Yrsel	Perifer neuropati	
Hjärtat			Myokardit, perikardit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Allergiska och fibrotiska lung- reaktioner (inklusive dyspné, hosta, bronkospasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit)	
Magtarmkanalen		Buksmärtor, diarré, dyspepsi, gasbesvär, illamående, kräkningar, akut pankreatit			
Lever och gallvägar			Kolestatisk hepatit	Hepatit	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda		Foto- sensitivitet	Alopeci	Läkemedelsre aktion med

					eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi	Myalgi	
Njurar och urinvägar				Försämrad njurfunktion inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens	Nefrolitiasis*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Asteni, trötthet		
Undersökningar		Förändringar i leverfunktionsvärden (ökning av transaminasvärden) och kolestasvärden), förändringar i bukspottkörtelns enzymer (ökning av lipas och amylas), ökat antal eosinofiler			

* se avsnitt 4.4 för mer information

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

Fotosensitivitet

Mer allvarliga reaktioner har rapporterats hos patienter med tidigare hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns sällsynta data om överdosering (t.ex. avseende självmord med höga orala doser av mesalazin) som inte tyder på njur- eller levertoxicitet. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är symtomatisk och stödjande.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer; aminosalicylsyra och liknande medel

ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Mekanismen bakom den antiinflammatoriska effekten är okänd. Resultat från *in vitro*-studier tyder på att hämning av lipoxygenas kan spela en roll.

Effekter på prostaglandinkoncentrationerna i tarmslemhinnan har också påvisats. Mesalazin (5-aminosalicylsyra d.v.s. 5-ASA) kan också binda reaktiva syreföreningar.

Farmakodynamisk effekt

Peroralt tillfört mesalazin har framför allt lokala effekter på tarmslemhinnan och i slemhinnevävnaden, som nås från tarmens luminala sida. Det är därför viktigt att mesalazin finns tillgängligt i det inflammerade området. Den systemiska biotillgängligheten och plasmakoncentrationen av mesalazin har därför ingen relevans för den terapeutiska effekten utan snarare ur säkerhetssynpunkt. För att uppfylla dessa kriterier har Salofalk 1 g tabletter dragerats med Eudragit L; de är därmed gastroresistenta och frisättningen av mesalazin är pH-beroende.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmänna synpunkter på mesalazin:

Absorption

Absorptionen av mesalazin är mest uttalad i proximala delar av magtarmkanalen och lägst i de distala delarna.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras både presystemiskt av tarmslemhinnan och i levern till den farmakologiskt inaktiva N-acetyl-5-aminosalicylsyran (N-Ac-5-ASA). Acetylering tycks vara oberoende av patientens fenotyp för acetylering. Viss acetylering inträffar tydligen via bakteriell aktivitet i kolon. Bindningen av mesalazin och N-Ac-5-ASA till plasmaproteiner är 43 % respektive 78 %.

Eliminering

Mesalazin och dess metabolit N-Ac-5-ASA elimineras via faeces (huvuddelen), via njurarna (varierar mellan 20 % och 50 %, beroende på administreringsätt, beredningsform respektive frisättningsvägen för mesalazin) samt via galla (mindre del). Renal utsöndring sker

huvudsakligen i form av N-Ac-5-ASA. Cirka 1 % av den totala mängden peroralt tillförd mesalazin passerar över i bröstmjölk, framför allt som N-Ac-5-ASA.

För Salofalk 1 g tabletter gäller särskilt:

Frisättning av mesalazin från Salofalk 1 g tabletter börjar efter en fördröjningsfas på cirka 4 timmar. Maximala plasmakoncentrationer av mesalazin uppnås efter 8 timmar och är $2,5 \pm 3,4$ µg/ml för mesalazin och $2,5 \pm 2,4$ µg/ml för metaboliten N-Ac-5-ASA efter en engångsdos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet (råtta) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering av höga orala doser mesalazin har njurtoxicitet (papillär nekros och epitelskador i proximala tubuli [pars convoluta] eller i hela nefronet) observerats. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K 25
Kroskarmellosnatrium
Metakrylsyra-metylmetakrylat-sampolymer (1:1) (Eudragit L 100)
Metakrylsyra-metylmetakrylat-sampolymer (1:2) (Eudragit S 100)
Kalciumstearat [växtbaserat]
Talk
Makrogol 6000
Hypromellos
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E 171)

6.1 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.2 Hållbarhet

3 år.

6.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6.4 Förpackningstyp och innehåll

Blister: PVC/PVDC (orange/transparent) / blisterfolie av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar med 20, 50, 60, 90, 100 och 150 Salofalk 1 g tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.5 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tel.: +49 (0) 761 1514-0
Fax: +49 (0) 761 1514-321
E-post: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43463

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: [Kompletteras nationellt]

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.10.2023