

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salofalk 1 g peräpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 1 g mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko

Kuvaus: vaalean beige, sukkulan muotoinen peräpuikko.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin haavaisen paksusuolitulehduksen hoito, kun sairaus on lievä tai keskivaikea ja rajoittuu peräsuoleen (haavainen peräsuolitulehdus).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Yksi Salofalk-peräpuikko asetetaan peräsuoleen kerran vuorokaudessa (vastaa 1 g:aa mesalatsiinia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Kokemukset valmisteen käytöstä lasten hoidossa ovat niukat ja dokumentoitua tietoa vaikutuksesta on vain vähän.

Antotapa

Salofalk-peräpuikko asetetaan paikalleen mieluiten ennen nukkumaan menoa.

Salofalk-peräpuikkoja käytettäessä hoidon on oltava säännöllistä ja yhtäjaksoista, koska vain siten päästään hyvään hoitotulokseen.

Hoidon kesto

Lääkäri määrittää hoidon keston.

4.3 Vasta-aiheet

Salofalk-peräpuikkoja ei saa käyttää:

- jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle
- jos potilaalla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana on tehtävä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan verikokeita (veriarvojen erittelylaskenta; maksan toimintakokeet kuten ALAT ja ASAT -arvot; seerumin kreatiniini) ja virtsakokeita (liuskatestit). Yleinen suositus on, että seurantakokeet tehtäisiin 14 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vielä 2–3 kertaa 4 viikon välein.

Jos löydökset ovat normaalit, seurantakokeita tulee tehdä 3 kuukauden välein. Jos uusia oireita ilmenee, kokeet on tehtävä heti.

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Salofalk-peräpuikkoja ei pidä käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Mesalatsiinista johtuvan munuaistoksisuuden mahdollisuus täytyy ottaa huomioon, jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana.

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

Jos potilaalla on jokin keuhkosairaus, häntä täytyy seurata erityisen huolellisesti Salofalk-peräpuikkojen käytön aikana. Tämä koskee etenkin astmaatikkoja.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

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

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä, lääkärin täytyy seurata hänen tilaansa tarkoin Salofalk-hoidon alussa. Jos Salofalk-peräpuikot aiheuttavat akuutteja intoleranssiongelmia, kuten vatsan kouristuksia, akuuttia vatsakipua, kuumetta, voimakasta päänsärkyä tai ihottumaa, hoito on lopetettava heti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Jos potilas saa samanaikaisesti atsatiopriini-, 6-merkaptopuriini- tai tioguaaniinihoitoa, on otettava huomioon, että atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin tai tioguaanin myelosuppressiivinen vaikutus saattaa voimistua.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Salofalk-peräpuikkojen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa. Tiedot pienestä määrästä raskauksia eivät kuitenkaan viittaa siihen, että mesalatsiini vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi saatavilla ei myöskään ole muuta oleellista epidemiologista tietoa. Yhdessä tapauksessa, jossa raskauden aikana käytettiin pitkiä aikoja suuria mesalatsiiniannoksia (2–4 g suun kautta), vastasyntyneellä todettiin munuaisten vajaatoimintaa.

Mesalatsiinia on tutkittu eläinkokeissa suun kautta annettuna, eivätkä näiden kokeiden tulokset viittaa siihen, että mesalatsiinilla olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen.

Salofalk-peräpuikkoja tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Imetyksenaikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain vähän kokemusta. Yliherkkyysoireiden, kuten ripulin, mahdollisuutta imeväisellä ei voida sulkea pois. Siksi Salofalk-peräpuikkoja tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Jos imeväiselle ilmenee ripulia, imetys täytyy lopettaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salofalk-peräpuikoilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 3 prosentilla 248 osallistujasta esiintyi haittavaikutuksia Salofalk-peräpuikkojen käytön aikana. Yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (noin 0,8 prosentilla osallistujista) ja maha-suolikanavan haittavaikutukset (ummetus noin 0,8 prosentilla ja pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu kukin 0,4 prosentilla osallistujista).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen mesalatsiinin käytön yhteydessä:

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>MedDRA-luokituksen mukainen esiintymistiheys</i>		
	<i>Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)</i>	<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</i>
Veri ja imukudos		Veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia)	
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän	Myokardiitti, perikardiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien hengenahdistus, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infiltraatit, pneumoniitti)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Akuutti haimatulehdus	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoiminnan heikkeneminen, mm. akuutti ja krooninen interstiaalinen nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta	Nefrolitiaasi*
Iho ja ihonalainen kudos	Valoherkkyys	Hiustenlähtö	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, nivelkipu	

Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet, kuten allerginen eksanteema, lääkekuume, lääkelupus, pankoliitti	
Maksa ja sappi		Maksan toimintakoearvojen muutokset (transaminaasiarvojen ja kolestaasiparametrien suureneminen), maksatulehdus, kolestaattinen maksatulehdus	
Sukupuolielimet		(Korjautuva) oligospermia	

*Katso kohta 4.4.lisätietoja varten

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

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
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: Aminosalisyylihappo ja sitä muistuttavat lääkeaineet
ATC-koodi: A07EC02

Tulehduksellisen vaikutuksen mekanismia ei tunneta. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että lipoksigenaasin estolla saattaa olla osuutta asiaan.

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

Peräsuoleen annettava mesalatsiini vaikuttaa suolen lumeniin päästyään pääasiassa paikallisesti suolen limakalvoon ja limakalvon alaiseen kudokseen.

Salofalk-peräpuikkojen kliinistä tehokkuutta ja turvallisuutta on arvioitu 3. vaiheen monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 403 potilasta, jotka sairastivat endoskooppisesti ja histologisesti varmistettua, lievää tai keskivaikeaa aktiivista haavaista peräsuolitulehdusta. Taudin aktiivisuusindeksi (DAI) oli lähtötilanteessa keskimäärin $6,2 \pm 1,5$ (vaihteluväli 3–10). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko yksi Salofalk-peräpuikko (1 g kerran vuorokaudessa) tai kolme peräpuikkoa (0,5 g kolmesti vuorokaudessa) kuuden viikon ajan. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen remissio (DAI < 4) viimeisellä käynnillä tai osallistumisen muuten päättyessä. Viimeisessä tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä kliinisessä remissiossa oli 87,9 % niistä potilaista, jotka saivat lääkettä 1 g:n kerran vuorokaudessa, ja 90,7 % niistä potilaista, jotka saivat lääkettä 0,5 g kolmesti vuorokaudessa (ITT-analyysi: 1 g 1 x 1 -ryhmä: 84,0 %; 0,5 g 1 x 3 -ryhmä: 84,7 %). DAI-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli kummassakin hoitoryhmässä -4,7. Tutkimuksessa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä vakavia haittatapahtumia.

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 inaktiiviseksi N-asetyyli-5-aminosalisylihapoksi (N-Ac-5-ASA). Asetylaatio ei ilmeisesti riipu potilaan asetylaatiofenotyypistä. Asetylaatiota tapahtuu myös jossakin määrin koolonin bakteerien vaikutuksesta. Mesalatsiini sitoutuu proteiineihin 43-prosenttisesti ja N-Ac-5-ASA 78-prosenttisesti.

Eliminaatio

Mesalatsiini ja sen metaboliitti N-Ac-5-ASA poistuvat elimistöstä ulosteen mukana (valtaosa), munuaisteitse (20–50 % antotavan, valmistemuodon ja mesalatsiinin vapautumistavan mukaan) sekä sapen kautta (pieni osa). Munuaisten kautta poistuu pääasiassa N-Ac-5-ASA:ta. Noin 1 % suun kautta otetusta mesalatsiinin kokonaisannoksesta erittyy rintamaitoon, lähinnä N-Ac-5-ASA:n muodossa.

Eryteisesti Salofalk-peräpuikkoja koskevaa tietoa

Jakautuminen

Kun samankaltaista lääkevalmistetta (500 mg:n mesalatsiiniperäpuikot) tutkittiin gammakuvauksen avulla, teknetiumilla leimattu ja ruumiinlämmön vaikutuksesta sulanut peräpuikkomassa oli levinnyt laajimmilleen 2–3 tunnin kuluttua peräpuikon asettamisesta. Leviäminen rajoittui pääasiassa peräsuoleen sekä peräsuolen ja sigmasuolen raja-alueelle. Oletuksena on, että 1 g:n Salofalk-peräpuikkojen vaikutus on hyvin samantapainen ja että ne soveltuvat siksi erityisen hyvin haavaisten peräsuolitulehduksen hoitoon.

Imeytyminen

Terveille tutkittaville peräsuoleen annetun 1 g:n mesalatsiinikerta-annoksen (Salofalk-peräpuikko) jälkeen 5-ASA:n keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 192 ± 125 ng/ml (vaihteluväli 19–557 ng/ml) ja N-Ac-5-ASA-päämetaboliitin 402 ± 211 ng/ml (vaihteluväli 57–1 070 ng/ml). Aika, joka kului 5-ASA:n huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa, oli $7,1 \pm 4,9$ h (vaihteluväli 0,3–24 h).

Eliminaatio

Terveille tutkittaville peräsuoleen annetun 1 g:n mesalatsiinikerta-annoksen (Salofalk-peräpuikko) jälkeen noin 14 % annetusta 5-ASA-annoksesta poistui virtsaan 48 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Salofalk-peräpuikkoja koskevia prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty lukuun ottamatta koirilla tehtyä paikallista siedettävyyttä koskevaa tutkimusta, jossa todettiin hyvä rektaalinen siedettävyyttä.

Mesalatsiinia koskevat prekliiniset tiedot eivät farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta (rotta) sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulosten perusteella viittaa erityiseen ihmisiin kohdistuvaan vaaraan.

Munuaistoksisuutta (munuaisnystyn nekroosi ja proksimaalisen kiemuratiehyn tai koko nefronin epiteelivaurio) on havaittu toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa annettiin suuria mesalatsiiniannoksia suun kautta. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus (repäisy pakkaus): PVC/polyeteenikalvo

Pakkauskoot: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste 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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25173

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2021