

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salofalk 500 mg enterodepotrakeet
Salofalk 1000 mg enterodepotrakeet
Salofalk 1500 mg enterodepotrakeet
Salofalk 3000 mg enterodepotrakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi Salofalk 500 mg rakeita sisältää 500 mg mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 1000 mg rakeita sisältää 1 000 mg mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 1500 mg rakeita sisältää 1 500 mg mesalatsiinia.
Yksi annospussi Salofalk 3000 mg rakeita sisältää 3 000 mg mesalatsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi Salofalk 500 mg rakeita sisältää 1,0 mg aspartaamia ja 0,02 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1000 mg rakeita sisältää 2,0 mg aspartaamia ja 0,04 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1500 mg rakeita sisältää 3,0 mg aspartaamia ja 0,06 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 3000 mg 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 3000 mg rakeita, 1 tai 2 annospussia Salofalk 1500 mg rakeita tai 3 annospussia Salofalk 1000 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 1000 mg rakeita kolmesti vuorokaudessa), jos se on potilaan kannalta kätevää.

Colitis ulcerosan remission ylläpitohoito:

Normaali ylläpitohoito on 0,5 g mesalatsiinia kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, keskipäivällä ja illalla), mikä vastaa kokonaisvuorokausiannosta 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:

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

Kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten enimmäisannosta.

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

Yleisesti ottaen suositellaan, että lapsille, joiden paino on enintään 40 kg, annetaan puolet aikuisten annoksesta ja yli 40 kg:n 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 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 (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 kuukauden 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.

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

Potilaita, joilla on jokin keuhkosairaus, tulee seurata hyvin huolellisesti Salofalk-rakeiden 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 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.

Tämä lääke sisältää 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartaamia yhdessä annospussissa Salofalk 500 mg/1000 mg/1500 mg/3000 mg rakeita. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Se voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

Salofalk-rakeet sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 riittäviä tietoja Salofalk-rakeiden käytöstä 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-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 kokemusta. Yliherkkyysreaktioiden 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 haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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, agranulo-sytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia)	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireyhtymät 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, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infiltraatit, pneumoniitti)	
Ruoansulatuselimestö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, akuutti haimatulehdus			
Maksa ja sappi			Kolestaattinen hepatiitti	Hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos			Valoherkkyys	Hiustenlähtö	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu	Lihaskipu	

Munuaiset ja virtsatie				Munuaistoiminnan häiriöt, mm. akuutti ja krooninen interstiaalinefriitti ja munuaisten vajaatoiminta	Nefrolitiaasi*
Sukupuolielimet ja rinnat				(Korjautuva) oligospermia	
Yleisoireet			Astenia, uupumus		
Tutkimukset		Maksan toiminnan parametrien muutokset (transaminaasien ja kolestaasin parametrien nousu), haimaentsyymien muutokset (lipaasin ja amylaasin nousu), eosinofiilien määrän nousu			

*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

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-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- 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 lääkkeaineet, 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 siis ole merkitystä hoitotehon kannalta, mutta ne vaikuttavat valmisteen turvallisuuteen. Salofalk-rakeet ovat enteropäällysteisiä, 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-aminosalisyylilhapoksi (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 koolonin, 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 viivyttää imeytymistä 1–2 tuntia, mutta ei vaikuta imeytymisnopeuteen eikä imeytyvään määrään.

Eliminaatio

Käytettäessä 500 mg:n 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 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

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
Vanilliiniaromi (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 1500 mg annospussi sisältää 2,79 g rakeita.

Yksi Salofalk 3000 mg 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 1000 mg rakeita

Pakkauskoot: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 tai 150 annospussia, joissa Salofalk 1500 mg rakeita.

Pakkauskoot: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 annospussia, joissa Salofalk 3000 mg 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
Sähköposti: zentrale@drfalkpharma.de

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Salofalk 500 mg enterodepotraakeet: 17473
Salofalk 1000 mg enterodepotraakeet: 17474
Salofalk 1500 mg enterodepotraakeet: 23501
Salofalk 3000 mg enterodepotraakeet: 28672

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	22.12.2004 (Salofalk 500 mg/1000 mg enterodepotraakeet) 20.11.2008 (Salofalk 1500 mg enterodepotraakeet) 26.7.2011 (Salofalk 3000 mg enterodepotraakeet)
-------------------------------------	--

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	15.10.2006 (Salofalk 500 mg/1 000 mg enterodepotraakeet)
---------------------------------------	--

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2021