

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salofalk 500 mg depotrakeet
Salofalk 1 000 mg depotrakeet
Salofalk 1 500 mg depotrakeet
Salofalk 3 000 mg depotrakeet

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi Salofalk 500 mg rakeita sisältää 1,0 mg aspartaamia ja 0,04 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1 000 mg rakeita sisältää 2,0 mg aspartaamia ja 0,08 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 1 500 mg rakeita sisältää 3,0 mg aspartaamia ja 0,12 mg sakkaroosia.
Yksi annospussi Salofalk 3 000 mg rakeita sisältää 6,0 mg aspartaamia ja 0,24 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotrakeet.

Kuvaus: sauvamaisia tai pyöreitä, harmaanvalkoisia rakeita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean 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 3 000 mg rakeita, 1 tai 2 annospussia Salofalk 1 500 mg 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 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.

Colitis ulcerosan akuuttivaiheiden hoito kestää yleensä 8 viikkoa. 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.

Mesalatsiinia ei pidä käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Mesalatsiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos munuaistoiminta heikkenee hoidon aikana. Tällöin Salofalk-rakeiden 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, anemiasa, kuumetta tai nielun ja kurkunpään kipua. Salofalk-rakeiden käyttö on lopetettava, jos veren dyskrasiaa epäillään tai se todetaan.

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysoireita (myokardiittia ja perikardiittia) on raportoitu harvoin. Tällöin Salofalk-hoito 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 nekrolyysiä (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-rakeet aiheuttavat akuutteja intoleranssiongelmia kuten vatsan kouristelua, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa, hoito tulee lopettaa heti.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartaamia per annospussi Salofalk 500 mg/1 000 mg/1 500 mg/3 000 mg rakeita. Aspartaami on fenyyialaniinin lähde. Se voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

Salofalk-rakeet sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, 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 mesalatsiinihoidosta 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. 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 koneidenkäyttökykyyn

Mesalatsiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>MedDRA-luokituksen mukainen esiintymistiheys</i>				
	<i>Yleinen (≥1/100, <1/10)</i>	<i>Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)</i>	<i>Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)</i>	<i>Hyvin harvinainen (<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, trombositopenia)	
Immuuni-järjestelmä				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, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infiltraatit, pneumoniitti)	
Ruoansulatus- elimistö		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) oligotsospermia	
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 kohta 4.4.lisätietoja varten

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-haittasapainon 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 mesalatsiiniannostosten 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 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 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-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 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-aminosalisyylilihapoksi (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 viivyttaa 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. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, joka todettiin, kun Salofalk-rakeita annettiin kolme 500 mg:n kerta-annosta tai kolme 1 000 mg:n kerta-annosta oli 10,5 tuntia.

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

Aspartaami (E 951)
Karmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa
Sitruunahappo

Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Metakryylihapo–metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1) (Eudragit L 100)
Metyyliselluloosa
Polyakrylaattidispersio, 40 % (Eudragit NE 40 D, jossa 2 % nonoksinoli 100:ta)
Povidoni K 25
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Simetikoni
Sorbiinihappo
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
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 pakkaus koot

Pakkaus: polyesteri/alumiini/polyeteenikalvosta valmistetut annospussit.

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

Yksi Salofalk 1 000 mg annospussi sisältää 1,86 g rakeita.

Yksi Salofalk 1 500 mg annospussi sisältää 2,79 g rakeita.

Yksi Salofalk 3 000 mg annospussi sisältää 5,58 g rakeita.

Pakkaus koot: 50, 100 tai 300 annospussia, joissa Salofalk 500 mg rakeita.

Pakkaus koot: 20, 50, 60, 100 tai 150 annospussia, joissa Salofalk 1 000 mg rakeita.

Pakkaus koot: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 tai 150 annospussia, joissa Salofalk 1 500 mg rakeita.

Pakkaus koot: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 annospussia, joissa Salofalk 3 000 mg rakeita.

Kaikkia pakkaus kokoja 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 depotrakeet: 17473
Salofalk 1 000 mg depotrakeet: 17474
Salofalk 1 500 mg depotrakeet: 23501
Salofalk 3 000 mg depotrakeet: 28672

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	22.12.2004 (Salofalk 500 mg/1 000 mg depotrakeet) 20.11.2008 (Salofalk 1 500 mg depotrakeet) 26.7.2011 (Salofalk 3 000 mg depotrakeet)
-------------------------------------	--

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Salofalk 500 mg depotgranulat
Salofalk 1 000 mg depotgranulat
Salofalk 1 500 mg depotgranulat
Salofalk 3 000 mg depotgranulat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse Salofalk 500 mg granulat innehåller 500 mg mesalazin.
Varje dospåse Salofalk 1 000 mg granulat innehåller 1 000 mg mesalazin.
Varje dospåse Salofalk 1 500 mg granulat innehåller 1 500 mg mesalazin.
Varje dospåse Salofalk 3 000 mg granulat innehåller 3 000 mg mesalazin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse Salofalk 500 mg granulat innehåller 1,0 mg aspartam och 0,04 mg sackaros.
Varje dospåse Salofalk 1 000 mg granulat innehåller 2,0 mg aspartam och 0,08 mg sackaros.
Varje dospåse Salofalk 1 500 mg granulat innehåller 3,0 mg aspartam och 0,12 mg sackaros.
Varje dospåse Salofalk 3 000 mg granulat innehåller 6,0 mg aspartam och 0,24 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotgranulat.

Beskrivning: avlånga eller runda, gråvita depotgranulatkorn.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av akuta skov av lindrig till medelsvår ulcerös kolit och för underhållsbehandling vid remission.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

För behandling av akuta skov av ulcerös kolit:

1 dospåse Salofalk 3 000 mg granulat, 1 eller 2 dospåsar Salofalk 1 500 mg granulat, 3 dospåsar Salofalk 1 000 mg granulat eller 3 dospåsar Salofalk 500 mg granulat (motsvarande 1,5-3,0 g mesalazin dagligen), en gång dagligen med fördel på morgonen, beroende på kliniskt behov. Det är även möjligt att ta den förskrivna dosen uppdelat på tre doseringstillfällen (1 dospåse Salofalk 500 mg granulat tre gånger dagligen eller 1 dospåse Salofalk 1 000 mg granulat tre gånger dagligen), om detta passar patienten bättre.

För underhållsbehandling vid remission av ulcerös kolit:

Standardunderhållsbehandling är 0,5 g mesalazin tre gånger dagligen (på morgonen, middagen och kvällen) motsvarande en total dos på 1,5 g mesalazin dagligen.

För patienter som löper ökad risk för recidiv på grund av medicinska skäl eller har svårigheter med att tillämpa den vanliga doseringen (tre gånger dagligen) kan doseringsschemat anpassas till 3,0 g mesalazin givet som en daglig engångsdos, företrädesvis på morgonen.

Pediatrisk population

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

Barn 6 år och äldre:

Aktiv sjukdom: Bestäms individuellt, med start om 30–50 mg/kg/dag en gång dagligen med fördel på morgonen eller i uppdelade doser. Maximal dos är 75 mg/kg/dag. Den totala dosen skall inte överstiga maximal vuxendos.

Underhållsbehandling: Bestäms individuellt med start om 15–30 mg/kg/dag i uppdelade doser. Den totala dosen skall inte överstiga rekommenderad vuxendos.

Generellt rekommenderas halva vuxendosen till barn som väger upp till 40 kg och normal vuxendos till dem som väger över 40 kg.

Administreringssätt

Innehållet i dospåsarna med Salofalk granulat får ej tuggas. Granulatet läggs på tungan och sväljs ned med rikligt med vätska utan att tuggas.

Både vid behandling av akuta inflammatoriska skov och vid långtidsbehandling skall Salofalk granulat användas regelbundet och konsekvent för att uppnå den önskade terapeutiska effekten.

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

4.3 Kontraindikationer

Salofalk granulat är kontraindicerat 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) skall 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 bör uppföljningstester utföras var tredje månad. Skulle nya symtom uppträda skall dessa tester omedelbart utföras.

Försiktighet skall iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Mesalazin bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion.

Mesalazininducerad renal toxicitet skall tas i beaktande om njurfunktionen försämras under behandlingen. Om så är fallet ska behandling med Salofalk granulat 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 bloddyskrasi 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 granulat ska avbrytas vid misstänkt eller bekräftad bloddyskrasi.

Sällsynta fall av mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myokardit och perikardit) har rapporterats. Behandling med Salofalk granulat ska då omedelbart avbrytas.

Patienter med någon lungsjukdom skall 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 skall noga övervakas vid påbörjande av en behandling med mesalazin. Om Salofalk granulat förorsakar akuta symtom på överkänslighet, till exempel magkramper, akuta buksmärter, feber, svår huvudvärk eller hudutslag, skall behandlingen omedelbart avbrytas.

Detta läkemedel innehåller 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartam per dospåse Salofalk 500 mg/1 000 mg/1 500 mg/3 000 mg granulat. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Salofalk granulat innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Laktulos eller liknande preparat som ger lägre pH i avföring: eventuellt kan frisättningen av mesalazin från granulatet minska på grund av lägre pH, orsakat av bakteriell metabolism.

Hos patienter som samtidigt behandlas med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin bör 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 försämrad njurfunktion 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 graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Salofalk granulat skall 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 bröstmjolk. Hittills finns det endast begränsad erfarenhet från användning under amning. Överkänslighetsreaktioner som t.ex. diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Därför skall Salofalk granulat endast ges till ammande mödrar om de eventuella fördelarna av behandlingen uppväger de eventuella riskerna. Om spädbarnet utvecklar diarré skall 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

Organsystem	Enligt MedDRA-konventionen om frekvens				
	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <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, bröstcorg 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*
Reproduktions- organ och bröstkörtel				Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Asteni, trötthet		
Undersökningar		Förändringar i leverfunktions- värden (ökning av transaminas- och kolestas- värden), 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 symptomatisk 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 lipoxigenas 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. Salofalk granulat är enteriskt belagda för att den aktiva substansen ska nå det önskade området. Tack vare Eudragit L-beläggningen är frisättningen av mesalazin pH-beroende och granulernas matrisstruktur bromsar upp frisättningen av läkemedlet.

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 tarmslimhinnan och i levern till den farmakologiskt inaktiva N-acetyl-5-aminosalicylsyra (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 och 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 bröstmjolk, framför allt som N-Ac-5-ASA.

För Salofalk granulat gäller särskilt:

Distribution

På grund av en granulastorlek på cirka 1 mm sker transporten från magsäck till tunntarm snabbt.

En kombinerad farmakoscintigrafisk/farmakokinetisk studie visade att substansen når ileocecalregionen inom cirka 3 timmar och colon ascendens inom cirka 4 timmar. Den totala passagetiden genom kolon uppgår till cirka 20 timmar. Uppskattningsvis återfinns cirka 80 % av administrerad dos mesalazin i kolon, sigmoidkolon och rektum.

Absorption

Frisläppning av mesalazin från Salofalk granulatet börjar efter en fördröjningsfas på 2-3 timmar och maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 4–5 timmar. Systemisk biotillgänglighet av mesalazin efter peroral administrering är cirka 15–25 %.

Födointag försenar absorptionen med 1 till 2 timmar men förändrar inte dess hastighet eller omfattning.

Eliminering

Efter intag av 500 mg mesalazin tre gånger dagligen var den totala renala eliminationen av mesalazin och N-Ac-5-ASA vid steady-state cirka 25 %. Mängden utsöndrad ometaboliserad mesalazin var mindre än 1 % av den perorala dosen. Den terminala halveringstiden under eliminationsfasen observerad efter en engångsdos av 3 x 500 mg eller 3 x 1 000 mg Salofalk granulat var 10,5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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 pars convoluta i den proximala tubuli eller i hela nefronet) observerats. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aspartam (E 951)
Karmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa
Citronsyra
Hypromellos

Magnesiumstearat
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1) (Eudragit L 100)
Metylcellulosa
Polyakrylatdispersion 40 % (Eudragit NE 40 D innehållande 2 % Nonoxinol 100)
Povidon K 25
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Simetikon
Sorbinsyra
Talk
Titandioxid (E 171)
Trietylцитrat
Vanillinrom (innehållande sackaros)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning: dospåsar av polyester/aluminium/polyetylen-folie.

Varje dospåse Salofalk 500 mg innehåller 0,93 g granulat.
Varje dospåse Salofalk 1 000 mg innehåller 1,86 g granulat.
Varje dospåse Salofalk 1 500 mg innehåller 2,79 g granulat.
Varje dospåse Salofalk 3 000 mg innehåller 5,58 g granulat.

Förpackningsstorlekar: 50, 100 eller 300 dospåsar Salofalk 500 mg granulat.
Förpackningsstorlekar: 20, 50, 60, 100 eller 150 dospåsar Salofalk 1 000 mg granulat.
Förpackningsstorlekar: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 eller 150 dospåsar Salofalk 1 500 mg granulat.
Förpackningsstorlekar: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 dospåsar Salofalk 3 000 mg granulat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tel.: +49 (0) 761 1514-0
E-post: zentrale@drfalkpharma.de

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Salofalk 500 mg depotgranulat: 17473
Salofalk 1 000 mg depotgranulat: 17474
Salofalk 1 500 mg depotgranulat: 23501
Salofalk 3 000 mg depotgranulat: 28672

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 22.12.2004 (Salofalk 500 mg/1 000 mg depotgranulat)
20.11.2008 (Salofalk 1 500 mg depotgranulat)
26.7.2011 (Salofalk 3 000 mg depotgranulat)

Datum för den senaste förnyelsen: 15.10.2006 (Salofalk 500 mg/1 000 mg depotgranulat)

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.06.2023