

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

Akutin 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 valmisteiden käytöstä lasten hoidossa ovat niukat ja dokumentoitua tietoa vaikutuksesta on vain vähän.

Antotapa

Peräsuoleen.

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 potilaalla tiedetään olevan yliherkkyys salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- 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 oleville naisille. 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 koneidenkäyttökykyyn

Salofalk-peräpuikoilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 3 prosentilla 248 osallistujasta esiintyi haittavaikutuksia Salofalk-peräpuikkojen käytön aikana. Yleisimmin 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>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, 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 interstitiaalinen | Nefrolitiaasi* |

| | | | |
|-------------------------------|--------------|---|--|
| | | nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Valoherkkyys | Hiustenlähtö | Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihaskipu, nivelkipu | |
| Immuunijärjestelmä | | Yliherkkyysreaktiot, 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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- 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

Tulehdusta lievittävän 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 luumeniin 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 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 inaktiiviseksi N-asetyyli-5-aminosalisyylihapoksi (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 sapon 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.

Erityisesti 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 sigmoidisuolen raja-alueelle. Oletuksena on, että 1 g:n Salofalk-

peräpuikkojen vaikutus on hyvin samantapainen ja että ne soveltuvat siksi erityisen hyvin haavaisen 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 perusteella viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Munuaistoksisuutta (munuaisnystyn nekroosi ja proksimaalisen kiemuratiehynen 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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaus (repäisy pakkaus): PVC/polyeteenikalvo

Pakkaus koot: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90

Kaikkia pakkaus koot 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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25173

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salofalk 1 g suppositorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Beskrivning: Ljust beigefärgade, torpedformade suppositorier.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut lindrig till måttlig ulcerös kolit som begränsas till rektum (ulcerös proktit).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

En Salofalk suppositorium införes i ändtarmen en gång dagligen (motsvarar 1 g mesalazin dagligen).

Pediatrisk population

Det finns ringa erfarenhet och endast begränsad dokumentation beträffande effekt hos barn.

Administreringsätt

Rektal användning.

Salofalk suppositorium bör företrädesvis administreras vid sänggående.

Behandling med Salofalk suppositorier skall administreras regelbundet och konsekvent eftersom endast på detta sätt kan det goda behandlingsresultatet uppnås.

Behandlingslängd

Behandlingslängden bestäms av läkaren.

4.3 Kontraindikationer

Salofalk suppositorier är kontraindicerat:

- hos patienter med känd överkänslighet mot salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med 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. Som en riktlinje rekommenderas 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 iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Salofalk suppositorier bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazininducerad renal toxicitet skall tas i beaktande om njurfunktionen försämras under behandlingen.

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.

Patienter med någon lungsjukdom skall övervakas mycket noga under behandling med Salofalk suppositorier. Detta gäller särskilt patienter med astma.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, som 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 av läkaren vid påbörjande av en behandling med Salofalk suppositorier. Om Salofalk suppositorier förorsakar akuta symtom på överkänslighet, till exempel magkramper, akuta buksmärter, feber, svår huvudvärk eller hudutslag, skall behandlingen omedelbart avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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 Salofalk suppositorier 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 ett nyfött barn 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 suppositorier skall endast ges till gravida kvinnor om den eventuella fördelen av behandlingen uppväger den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra, och i mindre utsträckning mesalazin, utsöndras i bröstmjölk. Hittills finns det endast liten erfarenhet från användning under amning. Överkänslighetsreaktioner som t.ex. diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Därför skall Salofalk suppositorier endast ges till ammande mödrar om den eventuella fördelen av behandlingen uppväger den eventuella risken. Om spädbarnet utvecklar diarré skall amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I kliniska studier som omfattade 248 deltagare så upplevde cirka 3 % biverkningar under tiden som de fick Salofalk suppositorier. De mest vanliga rapporterade biverkningarna var huvudvärk (hos cirka 0,8 % av deltagarna), och biverkningar från magtarmkanalen (förstoppning hos cirka 0,8 % av deltagarna och illamående, kräkning och buksmärtor hos 0,4 % av deltagarna vardera).

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av mesalazin:

| Organsystem | Enligt MedDRA-konventionen om frekvens | | |
|--|---|---|---|
| | 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) | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, yrsel | Perifer neuropati | |
| Hjärtat | Myokardit, perikardit | | |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | | Allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inklusive dyspne, hosta, bronkospasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit) | |
| Magtarmkanalen | Buksmärtor, diarré, gasbesvär, illamående, kräkningar, förstoppning | Akut pankreatit | |
| Njurar och urinvägar | | Försämrad njurfunktion inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens | Nefrolitiasis* |
| Hud och subkutan vävnad | Fotosensitivitet | Alopeci | Stevens- Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Myalgi, artralgi | |
| Immunsystemet | | Överkänslighetsreaktioner | |

| | | | |
|------------------------------------|--|---|--|
| | | såsom allergiskt exantem, läkemedelsutlöst feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit | |
| Lever och gallvägar | | Förändringar i leverfunktionsvärden (ökning av transaminas- och kolestasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | Oligospermi (reversibel) | |

* Se avsnitt 4.4 för mer information

Allvarliga hudbiverkningar, som 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 indikerar på njur- eller levertoxicitet. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aminosalicylsyra och liknande medel, ATC-kod: A07EC02

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.

Efter att ha kommit in i tarmlumen har rektalt administrerat mesalazin framför allt lokala effekter på tarmslemhinnan och i slemhinnevävnaden.

Klinisk effekt och säkerhet för Salofalk suppositorier utvärderades i en fas III multicenterstudie, vilken inkluderade 403 patienter med endoskopiskt och histologiskt bekräftad lindrig till måttlig aktiv ulcerös proktit. Genomsnittliga Disease Activity Index (DAI) vid baslinjen var $6,2 \pm 1,5$ (variationsvidd: 3–

10). Patienterna randomiserades till behandling antingen med en Salofalk suppositorium (1 g en gång dagligen) eller med 3 suppositorier (0,5 g tre gånger dagligen) i 6 veckor. Primär effektvariabel var klinisk remission (DAI < 4) vid det sista besöket eller vid utsättandet. Vid den finala per protocols analysen var 87,9 % av patienterna som fick 1 g en gång dagligen och 90,7 % av patienterna som fick 0,5 g tre gånger dagligen i klinisk remission (Intention To Treat ITT-analys: 1 g en gång dagligen gruppen: 84,0 %; 0,5 g tre gånger dagligen gruppen: 84,7 %). Genomsnittlig förändring i DAI från baslinje var -4,7 i bägge behandlingsgrupperna. Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar inträffade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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-aminosalicylsyra (N-Ac-5-ASA). Acetyleringen tycks vara oberoende av patientens fenotyp för acetylering. Viss acetylering inträffar 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 utsöndras i bröstmjölk, framför allt som N-Ac-5-ASA.

För Salofalk suppositorier gäller särskilt

Distribution

En scintigrafisk studie med en liknande medicinsk produkt, teknetium-märkt mesalazin (500 mg suppositorier) uppvisade en maximal spridning av suppositoriet som hade smält på grund av kroppstemperaturen efter 2–3 timmar efter insättande av suppositoriet. Spridningen begränsades huvudsakligen till rektum samt till övergången mellan rektum och sigmoidkolon. Effekten av Salofalk 1 g suppositorier antas vara mycket liknande och är därför särskilt lämpligt för att behandla ulcerös proktit (ulcerös kolit i rektum).

Absorption

Hos friska försökspersoner var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av 5-ASA efter en rektal singeldos av 1 g mesalazin (Salofalk suppositorium) 192 ± 125 ng/ml (variationsvidd 19–557 ng/ml) och huvudmetaboliten N-Ac-5-ASA var 402 ± 211 ng/ml (variationsvidd 57–1 070 ng/ml). Tid för att uppnå maximal plasmakoncentration för 5-ASA var $7,1 \pm 4,9$ timmar (variationsvidd 0,3–24 timmar).

Eliminering

Hos friska försökspersoner, efter en rektal singeldos av 1 g mesalazin (Salofalk suppositorium), återfanns cirka 14 % av administrerad dos 5-ASA i urinen under 48 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Med undantag av en lokal toleransstudie hos hundar, vilket uppvisade bra rektal tolerans, har inga prekliniska studier utförts med Salofalk suppositorier.

Prekliniska data om mesalazin från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet (råtta) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Njurtoxicitet (renal papillär nekros och epitelskada i proximala tubuli eller i hela nefronet) har setts i toxicitetsstudier med upprepade höga orala doser av mesalazin. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning (strip): PVC/polyeten film

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tel.: +49(0)761 1514-0

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25173

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.07.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2021