

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salofalk 1 g suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Suppositorium

Utseende: 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 administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

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

Behandlingslängd

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

Administreringssätt

Endast för rektal administrering

Salofalk 1 g suppositorier bör företrädesvis administreras vid sänggående.

Behandling med Salofalk 1 g suppositorier ska administreras regelbundet och konsekvent, endast på detta sätt kan läkning uppnås på ett lyckat sätt.

4.3 Kontraindikationer

Salofalk 1 g suppositorier är kontraindicerat hos patienter med:

- känd överkänslighet 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; leverfunktionsparametrar såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) och urinstatus (teststickor) ska 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 symtom uppträda ska dessa tester omedelbart utföras.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Mesalazin bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazininducerad renal toxicitet ska misstänkas om njurfunktionen försämras under behandlingen. Om så är fallet ska behandling med Salofalk 1 g suppositorier 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 allvarliga blod dyskrasier 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 suppositorier ska avbrytas vid misstänkt eller bekräftad blod dyskrasi.

Sällsynta fall av mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myokardit och perikardit) har rapporterats. Behandling med Salofalk 1 g suppositorier ska då omedelbart avbrytas. Patienter med lungsjukdom, särskilt astma, ska övervakas mycket noga under behandling med mesalazin.

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.

Idiopatisk intrakraniell hypertoni

Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Patienter som tidigare fått biverkningar av preparat innehållande sulfasalazin ska noga

övervakas vid påbörjande av en behandling med mesalazin. Om Salofalk 1 g suppositorier orsakar akuta överkänslighetsreaktioner, till exempel magkramper, akuta buksmärtor, feber, svår huvudvärk och hudutslag ska behandlingen omedelbart avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Hos patienter som samtidigt behandlas med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin bör risken för en ökad myelosuppressiv effekt av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin tas i beaktande.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det föreligger inga adekvata data avseende användningen av mesalazin hos gravida kvinnor. Resultat 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 föreligger 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 1 g suppositorier ska endast ges till gravida kvinnor sedan fördelen av behandlingen bedömts uppväga den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra, och i mindre utsträckning mesalazin, utsöndras i bröstmjolk. Det finns emellertid endast begränsade data från användning under amningsperioden. Överkänslighetsreaktioner som t ex diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Salofalk 1 g suppositorier ska därför ges till ammande mödrar först sedan fördelen av behandlingen bedömts uppväga den eventuella risken. Om spädbarnet utvecklar diarré ska amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I kliniska studier som omfattade 248 deltagare så upplevde cirka 3 % biverkningar under tiden som de fick Salofalk 1 g suppositorier. Den mest vanliga rapporterade biverkan var huvudvärk, cirka 0,8 %, och biverkningar från magtarmkanalen (förstoppning hos cirka 0,8 %; illamående, kräkning och buksmärtor hos 0,4 % vardera)

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av mesalazin:

Organsystem	Frekvens enligt MedDRA-konventionen
-------------	-------------------------------------

	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymf-systemet			Förändrad blodbild (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Perifer neuropati	Idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)
Hjärtsjukdomar		Myocardit, pericardit		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Allergiska och fibrotiska lung reaktioner (inklusive dyspnoe, hosta, bronkospasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit)	
Magtarmkanalen		Buksmärtor, diarré, gasbesvär, illamående, kräkningar, förstoppning	Akut pankreatit	
Njur- och urinvägs- sjukdomar			Försämrad njurfunktion inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens	Nefrolitiasis*
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Fotosensitivitet	Alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens- Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi, artralgi	
Immunsystem- sjukdomar			Överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsutlöst feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit.	
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktionsvärden	

			(transaminasstegring och kolestasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit	
Sjukdomar i fortplantnings-organ och bröst			Oligospermi (reversibel)	

* 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 rapporteras hos patienter med befintliga 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 symptomatisk 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 studier *in vitro* tyder på att hämning av lipoxigenas kan spela en roll.

Effekter på prostaglandinkoncentrationerna i tarmmukosan har också påvisats. Mesalazin (5-aminosalicylsyra / 5-ASA) kan också fungera genom att binda fria radikaler i form av reaktiva syreföreningar.

Rektalt administrerat mesalazin har framför allt lokala effekter på tarmmukosan och i submukosan, som nås från tarmens luminala sida.

Klinisk effekt och säkerhet för Salofalk 1 g 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 med en Salofalk 1 g suppositorium (1 g en gång dagligen) eller med 3 suppositorier innehållande 0,5 g mesalazin (0,5 g tre gånger dagligen) i 6 veckor. Primär effektvariabel var klinisk remission definierad som $DAI < 4$ 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 samt 90,7 % av patienterna som fick 0,5 g tre gånger dagligen i klinisk remission (Intention to treat 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. Ingen allvarlig läkemedelsrelaterad biverkan 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 tarmmukosan 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), urin (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 modersmjölk, framför allt som N-Ac-5-ASA.

För Salofalk 1 g suppositorier gäller särskilt

Distribution

En skintigrafisk 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. Spridningen begränsades huvudsakligen till rektum samt till övergången mellan rektum och sigmoideum.

Salofalk 1 g suppositorier effekt antas vara mycket liknande och är därför särskilt lämpligt för att behandla 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 1 g suppositorier) 192 ± 125 ng/ml (variationsvidd 19-557 ng/ml), 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 1 g suppositorier), återfanns cirka 14 % av administrerad dos 5-ASA i urinen under 48 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Undantaget en lokal toleransstudie utförd på hundar, vilken uppvisade god rektal tolerans, har inga prekliniska studier utförts med Salofalk 1 g suppositorier.

Prekliniska data avseende allmäntoxicitet, 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 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 och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska 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

27700

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-19/2013-10-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-26