

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salofalk 1 g stikkpiller

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver stikkpille inneholder 1 g mesalazin
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stikkpiller

Utseende: lys beige, torpedoformede stikkpiller

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av akutt mild til moderat ulcerøs kolitt som er begrenset til rektum (ulcerøs proktitt).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre mennesker

Én Salofalk 1 g stikkpille daglig (tilsvarer 1 g mesalazin daglig) innføres i endetarmen.

Pediatrisk populasjon

Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon om effekt hos barn og ungdom.

Behandlingsvarighet

Behandling av akutte episoder av ulcerøs kolitt varer som regel i 8 uker. Varigheten av behandlingen bestemmes av lege.

Administrasjonsmåte

Kun til rektal bruk.

Salofalk 1 g stikkpiller bør helst administreres ved sengetid.

Behandling med Salofalk 1 g stikkpiller må administreres regelmessig og konsekvent, kun på denne måten kan vellykket behandling oppnås.

4.3 Kontraindikasjoner

Salofalk 1 g stikkpiller er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor salisylater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blodprøver (differensialtelling i blod, leverfunksjonsparametre som ALAT eller ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinsticks) bør utføres før og i løpet av behandlingen i henhold til legens vurdering. Som en veiledning er ytterligere oppfølgingstester anbefalt 14 dager etter påbegynt behandling, deretter 2-3 tester med 4 ukers intervall.

Dersom prøvesvarene er normale, bør ytterligere oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Dersom nye symptomer oppstår, bør disse testene tas umiddelbart.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Mesalazin bør ikke brukes hos til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Mesalazinindusert nefrotoksisitet bør vurderes dersom nyrefunksjonen forverres i løpet av behandlingen. I slike tilfeller skal Salofalk 1 g stikkpiller seponeres øyeblikkelig.

Det er rapportert om tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler inneholdende natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

Alvorlig bloddyskrasi har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller med mesalazin. Det bør utføres hematologiske undersøkelser hvis pasienter lider av uforklarlige blødninger, bloduttredelser, purpura, anemi, feber eller smerter i svelg og strupe. Salofalk 1 g stikkpiller skal seponeres hvis bloddyskrasi mistenkes eller er bekreftet.

Hjerterelaterte overfølsomhetsreaksjoner (myokarditt og perikarditt) indusert av mesalazin har blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Salofalk 1 g stikkpiller skal da seponeres øyeblikkelig.

Pasienter med lungesykdomer, spesielt astma, bør overvåkes svært nøye under behandling med mesalazin.

Alvorlige kutane bivirkninger

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Behandling med mesalazin bør avbrytes ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Pasienter som tidligere har hatt bivirkninger ved bruk av preparater som inneholder sulfasalazin, bør holdes under nøye medisinsk overvåking ved igangsetting av behandling med mesalazin. Dersom Salofalk 1 g stikkpiller forårsaker akutte symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, slik som magekramper, akutte abdominalsmerter, feber, kraftig hodepine og utslett, bør behandlingen seponeres umiddelbart.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført.

Hos pasienter som får samtidig behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin eller thioguanin, bør mulig økte myelosuppressive effekter av azatioprin, 6-merkaptopurin eller thioguanin tas i betraktning.

Det er en viss mulighet for at mesalazin kan redusere den antikoagulerende effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av mesalazin hos gravide kvinner. Data på bruk under et begrenset antall mesalazin-eksponerte svangerskap indikerer imidlertid ingen skadelige effekter på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. I ett enkelt tilfelle ble det rapportert nyresvikt hos en nyfødt etter langtids bruk av en høy dose mesalazin (2-4 g, oral administrering) under graviditeten.

Dyrestudier med oral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Salofalk 1 g stikkpiller bør bare brukes under graviditet dersom mulig fordel oppveier mulig risiko.

Amming

N-acetyl-5-aminosalisylsyre, og i mindre grad mesalazin, utskilles i brystmelk. Hittil er kun begrensede data på bruk av ammende kvinner tilgjengelige. Overfølsomhetsreaksjoner, slik som diaré hos barnet, kan ikke utelukkes. Salofalk 1 g stikkpiller bør derfor bare brukes under amming dersom mulig fordel oppveier mulig risiko. Dersom det diende spedbarn utvikler diaré, bør amming avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mesalazin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med 248 deltakere fikk ca. 3 % bivirkninger etter bruk av Salofalk 1 g stikkpiller. De vanligst rapporterte bivirkningene var hodepine hos ca. 0,8 % og gastrointestinale bivirkninger (0,8 % opplevde forstoppelse, og 0,4 % opplevde kvalme, oppkast og/eller magesmerter).

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av mesalazin:

Organklassesytem	Frekvens i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon			
	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (≤1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Endret blodbilde (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Perifer nevropati	
Hjertesykdommer		Myokarditt, perikarditt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkludert dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili,	

			lungeinfiltrasjon, pneumonitt)	
Gastrointestinale sykdommer		Abdominal smerte, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, forstoppelse	Akutt pankreatitt.	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyreinsuffisiens	Nyrestein*
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe	Lys-overfølsomhet	Alopesi	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, artralgi	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner slik som allergisk eksantem, legemiddelindusert feber, lupus erythematosus-syndrom, pankolitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Endrede leverfunksjonsverdier (økte nivåer av transaminaser og parametre for kolestase), hepatitt, kolestatisk hepatitt	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Oligospermi (reversibel)	

* Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4).

Lysoverfølsomhet

Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger noen sjeldne rapporter om overdose (for eksempel selvmordsforsøk med høye doser mesalazin), som ikke indikerte nyre- eller levertoksisitet. Det finnes ingen spesiell antidot, og behandlingen må være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosalisylsyrepreparater, ATC-kode: A07E C02

Mekanismen bak den antiinflammatoriske effekten er ikke kjent. Resultater fra studier *in vitro* indikerer at hemming av lipooksygenase kan være av betydning.

Effekter på prostaglandinkonsentrasjon i tarmmukosa er også påvist. Mesalazin (5-aminosalisylsyre/5-ASA) kan også virke ved å fjerne frie radikaler fra reaktive oksygenforbindelser.

Rektalt administrert mesalazin har stort sett lokale effekter på den intestinale mukosa og submukosa.

Klinisk effekt og sikkerhet av Salofalk 1 g stikkpiller ble undersøkt i en multisenter fase III-studie som omfattet 403 pasienter med endoskopisk og histologisk bekreftet mild til moderat aktiv ulcerøs proktitt. Gjennomsnittlig sykdomsaktivitetsindeks (disease activity index/DAI) var ved start $6,2 \pm 1,5$ (område: 3-10). Pasienter ble randomisert til behandling med 1 Salofalk 1 g stikkpille (1 g OD-gruppe) eller 3 stikkpiller inneholdende 0,5 g mesalazin (0,5 g TID-gruppe) daglig i 6 uker. Den primære effektparameter var klinisk remisjon definert som $DAI < 4$ ved siste besøk eller seponering. Ved siste per protokoll-analyse var 87,9 % av pasientene i 1 g OD-gruppen og 90,7 % av 0,5 mg TID-gruppen i klinisk remisjon (Intention to treat analyse: 1 g OD-gruppen: 84,0 %; 0,5 g TID-gruppen: 84,7 %). Gjennomsnittlig forandring i DAI fra start var -4,7 i begge behandlingsgrupper. Det var ingen alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle betraktninger vedrørende mesalazin

Absorpsjon

Absorpsjonen av mesalazin er størst i proksimale deler av tarmkanalen og minst i de distale delene.

Biotransformasjon

Mesalazin metaboliseres både presystemisk av tarmmukosa og i lever til farmakologisk inaktiv N-acetyl-5-aminosalisylsyre (N-Ac-5-ASA). Acetyleringen synes å være uavhengig av pasientens acetylator-fenotype. Noe acetylering skjer ved bakteriell aktivitet i colon. Proteinbindingsgraden for mesalazin og N-Ac-5-ASA er henholdsvis 43 % og 78 %.

Eliminasjon

Mesalazin og dets metabolitt N-Ac-5-ASA utskilles via fæces (størst andel), nyrer (varierer mellom 20-50 %, avhengig av henholdsvis administreringsmåte, legemiddelform og hvordan mesalazin frigis)

og galle (minst andel). Utskilling via nyrene skjer hovedsakelig i form av N-Ac-5-ASA. Ca. 1 % av total oralt administrert dose mesalazin utskilles i brystmelk, hovedsakelig som N-Ac-5-ASA.

Spesielt for Salofalk 1 g stikkpiller

Absorpsjon

Hos friske personer var gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av 5-ASA etter en enkelt rektaldose med 1 g mesalazin (Salofalk 1 g stikkpille) 192 ± 125 ng/ml (område: 19- 557 ng/ml), mens gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av hovedmetabolitten N-Ac-5-ASA var 402 ± 211 ng/ml (område: 57-1070 ng/ml). Tiden for å nå maksimal plasmakonsentrasjon for 5-ASA var $7,1 \pm 4,9$ timer (område: 0,3-24 timer).

Distribusjon

I scintografiske studier med et tilsvarende legemiddel, viste technetium-merket mesalazin 500 mg stikkpiller en maksimal spredning av stikkpillen, som hadde smeltet på grunn av kroppstemperaturen, etter 2-3 timer. Spredningen var avgrenset primært til rektum og sigmoid colon. Det er antatt at Salofalk 1 g stikkpiller virker på samme måte og derfor er spesielt egnet for behandling av proktitt (ulcerøs kolitt i rektum).

Eliminasjon

Etter en enkelt rektal dose med 1 g mesalazin (Salofalk 1 g stikkpille) til friske personer ble ca. 14 % av administrert 5-ASA dose gjenfunnet i urinen i løpet av 48 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bortsett fra en studie av lokal toleranse hos hunder, som viste god rektal toleranse, er det ikke utført prekliniske studier med Salofalk 1 g stikkpiller.

Prekliniske data for mesalazin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet (rotte) eller reproduksjonstoksisitet.

Nyretoksisitet (renal papillær nekrose og epitelskade i proksimale tubuli eller i hele nefronet) er observert i toksisitetsstudier ved gjentatte, store orale doser med mesalazin. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hardfett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Emballasje (strip): PVC/polyetylenfilm

Pakningsstørrelse: 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90 stikkpiller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6052

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. september 2010

Dato for siste fornyelse: 27. oktober 2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2023