

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salofalk 500 mg depotgranulat i dosepose.
Salofalk 1000 mg depotgranulat i dosepose.
Salofalk 1,5 g depotgranulat i dosepose.
Salofalk 3 g depotgranulat i dosepose.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose med Salofalk 500 mg granulat inneholder 500 mg mesalazin.
Hver dosepose med Salofalk 1000 mg granulat inneholder 1000 mg mesalazin.
Hver dosepose med Salofalk 1,5 g granulat inneholder 1,5 g mesalazin.
Hver dosepose med Salofalk 3 g granulat inneholder 3 g mesalazin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver dosepose med Salofalk 500 mg granulat inneholder 1,0 mg aspartam og 0,04 mg sukrose.
Hver dosepose med Salofalk 1000 mg granulat inneholder 2,0 mg aspartam og 0,08 mg sukrose.
Hver dosepose med Salofalk 1,5 g granulat inneholder 3,0 mg aspartam og 0,12 mg sukrose.
Hver dosepose med Salofalk 3 g granulat inneholder 6,0 mg aspartam og 0,24 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotgranulat

Beskrivelse: avlange eller runde, gråaktige, hvite granulatkorn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av mild til moderat ulcerøs kolitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Til behandling av akutte episoder av ulcerøs kolitt

Avhengig av det kliniske behov i hvert enkelt tilfelle gis 1 dosepose Salofalk 3 g depotgranulat, 1 eller 2 doseposer Salofalk 1,5 g depotgranulat eller 3 doseposer Salofalk 1000 mg depotgranulat eller 3 doseposer Salofalk 500 mg (tilsvarende 1,5-3,0 g mesalazin daglig) én gang daglig. Bør tas om morgenen.

Det er også mulig å ta den forskrevne daglige dosen i tre delte doser (1 dosepose Salofalk 500 mg depotgranulat tre ganger daglig eller 1 dosepose Salofalk 1000 mg depotgranulat tre ganger daglig) hvis dette passer bedre for pasienten.

Til vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt

Standardbehandlingen er 0,5 g mesalazin tre ganger daglig (morgen, midt på dagen og kveld) tilsvarende en totaldose på 1,5 g mesalazin per dag.

For pasienter med økt risiko for tilbakefall av medisinske årsaker, eller for pasienter som har vansker med å følge opp tre daglige doser, kan dosen økes til 3,0 g én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen.

Pediatrisk populasjon

Det er kun begrenset dokumentasjon på effekt hos barn (6-18 år).

Barn fra 6 år og oppover

Aktiv sykdom: Individuell dosering som starter med 30-50 mg/kg/dag én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen, eller fordelt over dagen. Maksimaldose: 75 mg/kg/dag. Totaldosen må ikke overskride maksimal voksendose.

Vedlikeholdsbehandling: Individuell dosering som starter med 15-30 mg/kg/dag fordelt over dagen. Totaldosen må ikke overskride anbefalt voksendose.

Generelt anbefales halve voksendosen til barn som veier opp til 40 kg og normal voksendose til dem som veier over 40 kg.

Administrasjonsmåte

Innholdet i Salofalk depotgranulat i dosepose skal ikke tygges. Granulatet skal legges på tungen og svelges med rikelig væske uten å tygges.

Både ved behandling av akutte inflammatoriske episoder og ved langtidsbehandling skal depotgranulatet brukes regelmessig og konsekvent for å oppnå den ønskede terapeutiske effekten.

Behandling av akutte episoder av ulcerøs kolitt varer som regel i 8 uker. Varigheten av bruk bestemmes av legen.

4.3 Kontraindikasjoner

Salofalk depotgranulat er kontraindisert ved:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blodprøver (differensiell blodtelling, leverfunksjonstester som ALAT og ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinstix) skal utføres før og under behandling etter behandlende leges skjønn. Som en retningslinje anbefales oppfølgingstester 14 dager etter behandlingens start og deretter to eller tre tester med fire ukers mellomrom.

Hvis resultatene er normale, bør oppfølgingstester utføres hver tredje måned. Hvis ytterligere symptomer opptrer, skal en disse testene utføres øyeblikkelig.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Mesalazin bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Mesalazinindusert renal toksisitet skal mistenkes hvis nyrefunksjonen forverres under behandlingen. I slike tilfeller skal Salofalk granulat 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 svært sjeldent med mesalazin. Det bør utføres hematologiske undersøkelser hvis pasienter lider av uforklarlige blødninger, bloduttredelser, purpura, anemi, feber eller smerter i svelg og strupe. Salofalk granulat skal seponeres hvis bloddyskrasi mistenkes eller er bekreftet.

Hjarterelaterte overfølsomhetsreaksjoner (myokarditt eller perikarditt) induisert av mesalazin har blitt rapportert sjeldent. Salofalk granulat skal da seponeres øyeblikkelig.

Pasienter med lungesykdommer, spesielt astma, skal overvåkes 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-Johnsons 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 med tidligere overfølsomhet overfor preparater som inneholder sulfasalazin, skal overvåkes nøye når de starter en behandlingskur med mesalazin. Hvis det forekommer akutte reaksjoner, som f. eks. magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett, skal behandlingen avbrytes øyeblikkelig.

Dette legemidlet inneholder 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg aspartam i hver dosepose med Salofalk 500 mg/1000 mg/1500 mg/3000 mg depotgranulat. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hos pasienter med PKU (fenylketonuri / Føllings sykdom).

Salofalk depotgranulat inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukosegalaktose malabsorpsjon eller sukraseisomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjonsstudier har ikke blitt utført.

Laktulose eller lignende legemidler som senker pH i fæces:

Mulig nedsatt frigivelse av mesalazin fra granulat på grunn av nedsatt pH som følge av bakteriell metabolisme av laktulose.

Hos pasienter som samtidig behandles med azatioprin, 6-merkaptopurin eller thioguanin, bør mulige økte myelosuppressive virkninger 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 ingen adekvate data på bruk av mesalazin hos gravide kvinner. Resultater fra et begrenset antall eksponeringer hos gravide tyder imidlertid ikke på at mesalazin utøver noen negativ effekt under graviditeten eller på fosteret / det nyfødte barnet. Hittil foreligger ingen relevante epidemiologiske data.

Ett enkelt tilfelle av nyresvikt hos et nyfødt barn er rapportert etter lang tids bruk av en høy dose mesalazin (2-4 g, peroralt) under svangerskapet.

Dyrestudier med mesalazin gitt peroralt tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/føtal utvikling, parturitus forløsning eller postnatal utvikling.

Salofalk depotgranulat skal ikke gis til gravide kvinner hvis ikke fordelene vurderes til å oppveie mulig risiko.

Amming

N-acetyl-5-aminosalicylsyre og i mindre grad mesalazin utskilles i brystmelk. Foreløpig finnes det ikke tilstrekkelig erfaring ved bruk under ammingsperioden. Overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. diaré hos barnet kan ikke utelukkes. Salofalk depotgranulat skal derfor gis til ammende kun hvis fordelene vurderes til å oppveie mulig risiko.

Hvis spedbarnet utvikler diaré, skal ammingen 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 og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens etter MedDRA system				
	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	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				Forandringer i antallet blodlegemer (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet s-reaksjoner som allergisk eksantem, temperaturstigning (legemiddelindusert feber), erytematøst lupus syndrom, pankolitt	
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		Abdominalsmert er, diaré, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast, akutt pankreatitt			
Sykdommer i lever og galleveier			Cholestatisk hepatitt	Hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe		Lysoverfølsomhet	Alopeci	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi	Myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier				Nedsatt nyrefunksjon, bl.a. akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyreinsuffisiens	Nyrestein*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Oligospermi (reversibel)	
Generelle lidelser			Asteni, fatigue		
Undersøkelser		Forandringer i lever-funksjonens parametre (økt konsentrasjon av transaminase og cholestase-verdi), forandringer i pankreas-enzymmer (økte lipase- og amylase-verdier), redusert antall eosinofiler			

* 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-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se avsnitt 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 er symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske midler: Aminosalisylsyrepreparater
ATC-kode: A07EC02

Virkningsmekanisme

Mekanismen for den antiinflammatoriske effekten er ukjent. Resultater av *in vitro*-studier viser at hemming av lipoksygenase kan spille en rolle.

Det er også vist innvirkning på konsentrasjonen av prostaglandin i tarmmucosa. Mesalazin (5-aminosalisylsyre / 5-ASA) kan også nøytralisere frie syreradikaler.

Farmakodynamiske effekter

Når mesalazin administreres peroralt, virker det fortrinnsvis lokalt i tarmmucosa og i det submukøse vevet fra tarmens lumenale side. Det er derfor viktig at mesalazin er tilgjengelig i det inflammerte området. Systemisk biotilgjengelighet / plasmakonsentrasjoner av mesalazin er således ikke relevant når det gjelder behandlingens effektivitet, men heller utfra et sikkerhetssynspunkt. For å oppnå dette er Salofalk depotgranulat fremstilt som magesaftresistent og mesalazinfrisettingen er pH-avhengig gjennom Eudragit L-belegg, og det gir en gradvis frisetting på grunn av granulatets spesielle matrisestruktur.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle egenskaper ved mesalazin

Absorpsjon

Absorpsjon av mesalazin er størst i proksimale tarmområder og lavest i distale tarmområder.

Biotransformasjon

Mesalazin metaboliseres til den farmakologisk inaktive N-acetyl-5-aminosalisylsyre (N-Ac-5-ASA) i tarmmucosa og i leveren. Acetylering synes uavhengig av om pasienten tilhører gruppen langsomme eller raske acetylerere. En viss acetylering skjer via bakteriell aktivitet i colon. Binding av mesalazin og N-Ac-5-ASA til plasmaproteiner er henholdsvis 43 % og 78 %.

Eliminasjon

Mesalazin og dens metabolitt N-Ac-5-ASA skilles ut via fæces (i hovedsak), urin (varierer mellom 20 % og 50 % avhengig av henholdsvis applikasjonstype, legemiddelform og frisettsesvei for 5-ASA), og galle (mindre del). Renal utskillelse skjer i hovedsak som N-Ac-5-ASA. Ca. 1 % av den totale mengden peroralt administrert mesalazin går over i morsmelk, hovedsakelig som N-Ac-5-ASA.

Spesielt for Salofalk depotgranulat

Absorpsjon

Frisettelsen av mesalazin fra Salofalk depotgranulat starter etter en forsinkelsesperiode på 2-3 timer, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 4-5 timer. Systemisk biotilgjengelighet av mesalazin etter peroral administrasjon er ca. 15-25 %.

Matinntak forsinker absorpsjonen med 1 til 2 timer, men forandrer den ikke.

Distribusjon

På grunn av granulatstørrelsen på ca. 1 mm skjer transporten fra ventrikkel til tynntarm raskt.

En kombinert farmakoscintigrafisk/farmakokinetisk studie viste at sammensetningen når det ileocecale området i løpet av ca. 3 timer, og colon ascendens innen ca. 4 timer. Total passasjetid i colon er ca. 20 timer. Ca. 80 % av den administrerte mesalazindosen er tilgjengelig i colon sigmoideum og rektum.

Eliminasjon

Etter daglig inntak av 3 x 500 mg mesalazin var den totale renale eliminasjon av mesalazin og N-Ac-5-ASA ved steady-state ca. 25 %. Mengden utskilt umetabolisert mesalazin var mindre enn 1 % av den perorale dosen. Den terminale halveringstiden som ble observert etter administrasjon av én dose med 3 * 500 mg eller 3 * 1000 mg Salofalk granulat, var 10,5 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Nyretoksisitet (renal papilær nekrose og epitelskade i proksimal tubuli eller i hele nefronet) har blitt sett i toksisitetsstudier med gjentatte høye doser av mesalazin. Den kliniske relevansen av disse funn er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Aspartam (E 951)
Karamelloosenatrium
Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Sitronsyre
Hyppromellose
Magnesiumstearat
Metakrylsyremetylmetakrylat-kopolymer (1:1) (Eudragit L 100)
Metylcellulose
Polyakrylatdispersjon 40 % (Eudragit NE 40 D inneholdende 2 % Nonoxilol 100),
Povidon K25
Silika, kolloidal vannfri
Simetikon
Sorbinsyre
Talkum
Titandioksid (E 171)
Trietylsitrat
Vanillinaroma (inneholdende sukrose)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dosepose av polyester-/aluminium-/polyetylenfolie.

Hver dosepose med Salofalk 500 mg depotgranulat inneholder 0,93 g depotgranulat.

Hver dosepose med Salofalk 1000 mg depotgranulat inneholder 1,86 g depotgranulat.

Hver dosepose med Salofalk 1,5 g depotgranulat inneholder 2,79 g depotgranulat.

Hver dosepose med Salofalk 3 g depotgranulat inneholder 5,58 g depotgranulat.

Pakningsstørrelser: 50 doseposer, 100 doseposer og 300 doseposer Salofalk 500 mg depotgranulat.

Pakningsstørrelser: 20 doseposer, 50 doseposer, 60 doseposer, 100 doseposer og 150 doseposer Salofalk 1000 mg depotgranulat.

Pakningsstørrelser: 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90 100 og 150 doseposer Salofalk 1,5 g depotgranulat.

Pakningsstørrelser: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 doseposer Salofalk 3 g depotgranulat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Tlf.: +49 (0)761 1514-0
Faks: +49 (0)761 1514-321

E-post: zentrale@drfalkpharma.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

500 mg:	02-1274
1000 mg:	02-1275
1,5 g:	07-4951
3 g:	10-7491

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

500 mg:	24. mars 2003 / 15. oktober 2006
1000 mg:	24. mars 2003 / 15. oktober 2006
1,5 g:	27. oktober 2008 / 26. mai 2013
3 g:	28.oktober 2011/ 26. mai 2013

10. OPPDATERINGSDATO

25.04.2023