



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salofalk® 250mg,
magensaftresistente Tabletten

Mesalazin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält 250 mg Mesalazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumcarbonat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Aussehen: runde, buttergelbe bis ockerfarbene, magensaftresistente Tabletten, matt mit glatter Oberfläche; keine Bruchrille

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Colitis ulcerosa: sowohl zur Behandlung des akuten Schubs als auch zur Vermeidung eines Rezidivs
- Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen:

Zur Therapie chronisch entzündlicher Darm-erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) stehen sowohl Salofalk® 250mg, magensaftresistente Tabletten, als auch Salofalk® 500mg, magensaftresistente Tabletten, zur Verfügung.

Bei einer Dosisempfehlung über 1,5 g Mesalazin pro Tag sollte nach Möglichkeit Salofalk® 500mg verwendet werden.

Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalles sind folgende Tagesdosierungen zu empfehlen:

Siehe oben stehende Tabelle

Kinder:

Die Wirksamkeit bei Kindern (6–18 Jahre) ist nur in begrenztem Umfang belegt.

Kinder 6 Jahre und älter:

Akuter Schub:

Nach einer Anfangsdosis von 30–50 mg/kg Körpergewicht/Tag, verabreicht in getrennten Dosierungen, soll die Dosis individuell angepasst werden.

Maximale Dosis: 75 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Gesamtdosis sollte die maximale Erwachsenenendosis nicht überschreiten.

Rezidivprophylaxe (Colitis ulcerosa):

Nach einer Anfangsdosis von 15–30 mg/kg Körpergewicht/Tag, verabreicht in getrennten Dosierungen, soll die Dosis individuell angepasst werden.

Die Gesamtdosis sollte die empfohlene Erwachsenenendosis nicht überschreiten.

Generell wird empfohlen, bis zu einem Körpergewicht von 40 kg die halbe Erwachsenenendosis und ab einem Körpergewicht von 40 kg die normale Erwachsenenendosis zu verabreichen.

	Morbus Crohn akuter Schub	Colitis ulcerosa	
		akuter Schub	Rezidivprophylaxe/ Dauerbehandlung
Mesalazin (Wirkstoff)	1,5 g–4,5 g	1,5 g–3,0 g	1,5 g
Salofalk® 250mg, magensaftresistente Tabletten	3 × 2 bis 3 × 6	3 × 2 bis 3 × 4	3 × 2

Art der Anwendung:

Salofalk® 250mg jeweils morgens, mittags und abends 1 Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Die Behandlung mit Salofalk® 250mg sollte sowohl während des akut entzündlichen Stadiums als auch in der Langzeittherapie regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Bei der Colitis ulcerosa kann dann die Dosierung meistens auf 1,5 g Mesalazin/Tag (Erwachsene und Jugendliche ab einem Körpergewicht von 40 kg) bzw. 0,75 g Mesalazin/Tag (Kinder/Jugendliche) zur Rezidivprophylaxe reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk® 250mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutuntersuchungen (Differenzialblutbild; Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST; Serum-Kreatinin) und Urinstatus (Teststreifen) sollten vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrolluntersuchungen 14 Tage nach Beginn der Behandlung und dann 2- bis 3-mal nach jeweils weiteren 4 Wochen empfohlen.

Bei normalem Befund sind vierteljährliche, beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sofortige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Vorsicht ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten.

Salofalk® 250mg sollte nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität gedacht werden.

Patienten mit einer Lungenfunktionsstörung, vor allem Asthma, sollten während der Therapie mit Salofalk® 250mg besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk® 250mg unter sorgfältiger ärztlicher Kontrol-

le begonnen werden. Sollte Salofalk® 250mg akute Unverträglichkeitsreaktionen wie z. B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auslösen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit einer Darmresektion/Darmoperation im Ileocecalbereich mit Entfernung der Ileocecalklappe beobachtet, dass Salofalk® 250mg, magensaftresistente Tabletten, aufgelöst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was auf eine zu rasche Darmpassage zurückzuführen ist.

Eine Tablette Salofalk® 250mg enthält 2,1 mmol (48 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin behandelt werden, sollte mit einem Anstieg des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin gerechnet werden.

Es gibt einen schwachen Hinweis darauf, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verringern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Salofalk® 250mg bei schwangeren Frauen vor. Informationen zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften lassen aber keine negativen Auswirkungen von Mesalazin auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Foetus oder des Neugeborenen erkennen. Derzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Informationen verfügbar. In einem Einzelfall wurde unter der Langzeitanwendung einer hohen Mesalazin-Dosis (2–4 g/Tag, oral) während der Schwangerschaft von Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet.

Tierexperimentelle Studien mit oral verabreichtem Mesalazin lassen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Trächtigkeit, embryonaler/foetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung erkennen.

Salofalk® 250mg sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillzeit bei Frauen vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Salofalk® 250mg während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Salofalk® 250mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe nebenstehende Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung liegen wenige Informationen vor (z. B. Anwendung hoher oraler Dosen von Mesalazin in suizidaler Absicht), die jedoch nicht auf Nieren- oder Lebertoxizität hinweisen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel
ATC-Code: A07EC02

Wirkmechanismus

Der Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt. Ergebnisse von in-vitro-Studien zeigen, dass eine Hemmung der Lipoxygenase eine Rolle spielen könnte.

Weiterhin konnte ein Einfluss auf den Prostaglandingehalt der Darmschleimhaut gezeigt werden. Auch kann Mesalazin (5-Aminosalicylsäure/5-ASA) als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen fungieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Oral verabreichtes Mesalazin wirkt hauptsächlich vom Darmlumen her lokal an der

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet:

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	
	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie
Herzerkrankungen	Myokarditis, Perikarditis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen	Akute Pankreatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Medikamentenfieber, Lupus-erythematoses Syndrom, Pankolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Oligospermie (reversibel)

Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe. Es ist daher von Bedeutung, dass Mesalazin in den entzündlichen Darmregionen verfügbar ist. Die systemische/n Bioverfügbarkeit/Plasmakonzentrationen von Mesalazin haben folglich keine Relevanz für die therapeutische Wirksamkeit, sondern stellen eher Faktoren zur Beurteilung der Sicherheit dar. Um diese Kriterien zu erfüllen, werden Salofalk® Tabletten mit Eudragit L befüllt, wodurch sie magensaftresistent werden und Mesalazin pH-abhängig freisetzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Generelle Gesichtspunkte zu Mesalazin:****Resorption:**

Die Mesalazin-Resorption ist am höchsten in den proximalen und am niedrigsten in den distalen Darmregionen.

Biotransformation:

Mesalazin wird präsystemisch sowohl an der Darmschleimhaut als auch in der Leber zur pharmakologisch unwirksamen N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (N-Ac-5-ASA) ver-

stoffwechselt. Die Acetylierung scheint hierbei unabhängig vom Acetylierer-Phänotyp des Patienten zu erfolgen. Ein gewisser Anteil des Mesalazins wird auch durch die Dickdarmbakterien acetyliert. Die Proteinbindung von Mesalazin beträgt 43 %, die der N-Ac-5-ASA 78 %.

Elimination/Ausscheidung:

Mesalazin und sein Metabolit N-Ac-5-ASA werden mit dem Stuhl (Hauptanteil), renal (die Menge variiert zwischen 20 und 50 %, abhängig von der Art der Applikation, der galenischen Darreichungsform und deren Mesalazin-Freisetzungsverhalten) und biliär (geringer Anteil) eliminiert. Die renale Exkretion erfolgt hauptsächlich in Form des N-Ac-5-ASA. Ca. 1 % der oral verabreichten Mesalazin-Dosis tritt hauptsächlich in Form von N-Ac-5-ASA in die Muttermilch über.

Spezifische Gesichtspunkte zu Salofalk® 250mg:**Verteilung:**

Eine kombinierte pharmakozintigraphische/pharmakokinetische Studie bei Patienten hat gezeigt, dass sich Salofalk® 250mg,



magensaftresistente Tabletten, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (Testmahlzeit) nach ca. 3–4 Stunden in der Ileumregion auflösen. Die mediane Magenentleerungszeit betrug ca. 3 Stunden. Nach ca. 7 Stunden erreichten die Tabletten das Colon.

In einer weiteren Studie an Probanden betrug die duodeno-ileale Transitzeit ca. 3 Stunden, wobei maximale lumenale 5-ASA-Konzentrationen im Ileum 7–8 Stunden nach gemeinsamer Applikation der Tabletten mit der Testmahlzeit gemessen wurden. Ca. 75 % der Mesalazin-Dosis erreichten unmetabolisiert das Colon.

Resorption:

Die Mesalazin-Freisetzung aus Salofalk® 250mg, magensaftresistenten Tabletten, beginnt nach einer Verzögerungszeit (Lag-Phase) von ca. 3–4 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 5 Stunden (Ileocoecalregion) erreicht und betragen bei 3 x 500 mg Mesalazin/Tag (3 x 2 Salofalk® 250mg) unter Steady-state-Bedingungen für Mesalazin $2,1 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$ und für den Metaboliten N-Ac-5-ASA $2,8 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$.

Elimination:

Die renale Gesamtausscheidungsrate an Mesalazin und N-Ac-5-ASA betrug bei einer Dauertherapie mit Salofalk® 250mg bei einer täglichen Dosis von 3-mal 500 mg Mesalazin (Steady-state-Bedingungen) ca. 55 % (24 Stunden-Wert nach letzter Applikation). Der unmetabolisierte Mesalazin-Anteil betrug ca. 5 %. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 0,7–2,4 Stunden (Mittelwert $1,4 \pm 0,6 \text{ Std.}$) bei einer Dosis von 3-mal 500 mg Mesalazin/Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität (Ratte) oder zur Reproduktionstoxizität lassen keine spezifischen Gefährdungen für den Menschen erkennen.

Nierentoxizität (renale Papillennekrosen und epitheliale Schädigungen der proximalen Nierentubuli (pars convoluta) oder des gesamten Nephrons) wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit hohen oralen Mesalazin-Dosierungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1. Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) ((rel. Molmasse: ca. 150000)) (= Eudragit E)
2. Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
3. Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
4. Glycin
5. Hochdisperses Siliciumdioxid
6. Hypromellose
7. Macrogol 6000
8. Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) ((rel. Molmasse: ca. 135000)) (= Eudragit L)
9. Mikrokristalline Cellulose
10. Natriumcarbonat
11. Povidon K25
12. Talkum
13. Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis:

Blisterpackung: PVC/PVDC (orange-transparent) / Aluminium-Blisterfolie

Vorratsdose: Weiße Dose aus Polypropylen

Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 120 N 2 und 400 N 3 magensaftresistenten Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Germany

Tel.: (0761) 1514-0

Fax: (0761) 1514-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2881.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

17.12.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

25.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt