



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Salofalk® Granu-Stix® 500mg magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 1000mg magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 1,5g magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 3g magensaftresistentes Retardgranulat

Mesalazin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 500 mg Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 1000 mg Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 1,5 g Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 3 g Mesalazin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 1,0 mg Aspartam und 0,02 mg Sucrose.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 2,0 mg Aspartam und 0,04 mg Sucrose.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 3,0 mg Aspartam und 0,06 mg Sucrose.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 6,0 mg Aspartam und 0,12 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Retardgranulat

Aussehen: stäbchenförmige oder runde, grau-weiße Granulatkörner

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und ältere Patienten

Zur Behandlung des akuten Schubs der Colitis ulcerosa:

Je nach den klinischen Erfordernissen einmal täglich, vorzugsweise morgens, 1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g, 1–2 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g, 3 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg oder 3 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg (entsprechend 1,5 g–3,0 g Mesalazin pro Tag).

Wenn der Patient es bevorzugt, kann die verschriebene Tagesdosis auch in 3 Einzeldosen aufgeteilt werden (1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg 3-mal täglich oder 1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg 3-mal täglich).

Zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa:

Die übliche Behandlung ist 0,5 g Mesalazin 3-mal täglich (morgens, mittags und abends) entsprechend einer Gesamtdosis von 1,5 g Mesalazin/Tag.

Die Dosierung kann auch auf 1-mal täglich 3 g Mesalazin, vorzugsweise morgens, angepasst werden, wenn aus medizinischen Gründen ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht oder wenn Patienten Schwierigkeiten haben, ein 3-mal tägliches Dosierungsschema einzuhalten.

Kinder und Jugendliche:

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 als Einmalgabe, vorzugsweise morgens, oder 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: 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 40 kg die normale Erwachsenenendosis zu verabreichen.

Art der Anwendung:

Salofalk® Granulat darf nicht gekaut werden. Das Granulat sollte auf die Zunge gegeben und unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit hinuntergeschluckt werden.

Sowohl zur Behandlung akuter Entzündungen als auch bei der Langzeitbehandlung sollte Salofalk® Granulat regelmäßig und konsequent eingenommen werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Der Arzt legt die Dauer der Anwendung fest.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk® Granulat 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® Granulat 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® Granulat besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk® Granulat unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollte Salofalk® Granulat akute Unverträglichkeitsreaktionen wie z.B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auslösen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Bei Patienten mit einer Phenylketonurie ist zu beachten, dass Salofalk® Granu-Stix® den Süßstoff Aspartam in einer Menge enthalten, die 0,56 mg (Salofalk® Granu-Stix® 500mg), 1,12 mg (Salofalk® Granu-Stix® 1000mg), 1,68 mg (Salofalk® Granu-Stix® 1,5g) und 3,36 mg (Salofalk® Granu-Stix® 3g) Phenylalanin entspricht.

Salofalk® Granulat enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

- Lactulose oder ähnliche Präparate, die zu einer pH-Wert-Erniedrigung des Stuhles führen: mögliche Verringerung der Mesalazin-Freisetzung aus dem Granulat durch pH-Wert-Erniedrigung bedingt durch bakteriellen Metabolismus von Lactulose

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

4.8 Nebenwirkungen

Siehe 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

Zu 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. In-vitro-

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	
	Selten (≥ 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)

Untersuchungen zeigen, dass eine Hemmung der Lipoxxygenase eine Rolle spielen könnte.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Oral verabreichtes Mesalazin wirkt hauptsächlich vom Darmlumen her lokal an der Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe. Es ist daher wichtig, dass Mesalazin in den entzündeten Darmregionen verfügbar ist. Die systemische Bioverfügbarkeit/Plasmakonzentration von Mesalazin hat folglich keine Relevanz für die therapeutische Wirksamkeit, sondern ist möglicherweise ein Sicherheitsfaktor. Deshalb ist Salofalk® Granulat mit Eudragit L magensaftresistent überzogen und setzt Mesalazin pH-abhängig frei. Durch die Matrixstruktur des Granulats wird darüber hinaus eine protrahierte Wirkstofffreisetzung gewährleistet.

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) verstoffwechselt. Die Acetylierung scheint 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:

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® Granulat:

Verteilung:

Infolge des Granulatdurchmessers von etwa 1 mm ist die Passage vom Magen in das Duodenum schnell.

Eine kombinierte pharmakozintigraphische/pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass das Testpräparat die Ileocoecal-Region in ca. 3 Stunden und das Colon ascendens innerhalb von ca. 4 Stunden erreicht. Die gesamte Transitzeit im Colon beträgt ca. 20 Stunden.

Ca. 80 % der oral verabreichten Mesalazin-Dosis sind im Colon, Sigma und Rektum verfügbar.

Resorption:

Die Mesalazin-Freisetzung aus dem Salofalk® Granulat beginnt nach einer Verzögerungsphase (Lagphase) von ca. 2–3 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 4–5 Stunden erreicht. Die systemische Verfügbarkeit von Mesalazin beträgt nach oraler Applikation ca. 15–25 %.

Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption um ca. 1–2 Stunden, beeinflusst jedoch nicht die Rate und das Ausmaß der Resorption.

Elimination:

Die renale Gesamtausscheidungsrate an Mesalazin und N-Ac-5-ASA betrug bei einer Dauertherapie mit täglich 3-mal 500 mg Mesalazin (Steady-State-Bedingungen) ca. 25 %. Der unmetabolisierte Mesalazin-Anteil bei oraler Applikation betrug weniger als 1 % und die Eliminationshalbwertszeit war in dieser Studie 4,4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Nierentoxizität (renale Papillennekrosen und epitheliale Schädigungen der proximal aufgeknaulten Nierentubuli oder des gesamten Nephrons) wurde in Toxizitätsstudien bei multipler Verabreichung hoher oraler Mesalazin-Dosierungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1. Aspartam (E 951)
2. Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
3. Citronensäure
4. hochdisperses Siliciumdioxid
5. Hypromellose
6. Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
7. Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.) (MW: ca. 135000) (Eudragit L 100)
8. Methylcellulose
9. mikrokristalline Cellulose
10. Polyacrylat-Dispersion 40 % (Eudragit NE 40 D; enthält 2 % Nonoxinol 100)

11. Povidon K 25
12. Simeticon
13. Sorbinsäure (Ph.Eur.)
14. Talkum
15. Tiandioxid (E171)
16. Triethylcitrat
17. Vanille-Custard-Aroma (enthält Sucrose)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Polyester/Aluminium/Polyethylen-Folie

Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 0,93 g Granulat.

Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 1,86 g Granulat.

Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 2,79 g Granulat.

Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 5,58 g Granulat.

Packungsgrößen:

50 Beutel N 1, 100 Beutel N 2 und 300 Beutel N 3 Salofalk® Granu-Stix® 500mg.

50 Beutel N 1, 100 Beutel N 2 und 150 Beutel N 3 Salofalk® Granu-Stix® 1000mg.

35 Beutel N 1 und 100 Beutel N 2 Salofalk® Granu-Stix® 1,5g.

20 Beutel N 1, 50 Beutel N 2 und 100 Beutel N 3 Salofalk® Granu-Stix® 3g.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

50315.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 500mg
50315.01.00: Salofalk® Granu-Stix® 1000mg
69313.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 1,5g
81709.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 3g

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

15.10.2001 (Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg)

21.07.2008 (Salofalk® Granu-Stix® 1,5g)

28.07.2011 (Salofalk® Granu-Stix® 3g)

Datum der letzten Verlängerung:

15.10.2006 (Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg)

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt