



Salofalk® 1g Suppositorien

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salofalk® 1g Suppositorien

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält 1 g Mesalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Aussehen: hellbeige, torpedoförmige Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist (ulcerative Proktitis).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen

1 Salofalk® 1g Suppositorium (entspr. 1 g Mesalazin pro Tag) 1-mal täglich rektal anwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist nur in begrenztem Umfang belegt. Bei der Anwendung liegen wenige Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Nur zur rektalen Anwendung.

Salofalk® 1g Suppositorien sollten vorzugsweise vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Die Behandlung mit Salofalk® 1g Suppositorien sollte regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk® 1g Suppositorien dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder dem in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil
- 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® 1g Suppositorien sollten 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® 1g Suppositorien besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk® 1g Suppositorien unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten Salofalk® 1g Suppositorien akute Unverträglichkeitsreaktionen wie z.B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auslösen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

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® 1g Suppositorien 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® 1g Suppositorien sollten 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. Über-

empfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten Salofalk® 1g Suppositorien 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® 1g Suppositorien haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit 248 Teilnehmern zeigten sich bei ca. 3 % der Teilnehmer unerwünschte Reaktionen nach Anwendung von Salofalk® 1g Suppositorien. Als häufigste UAW wurden Kopfschmerzen bei ca. 0,8 % und gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bei ca. 0,8 %; Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen bei jeweils ca. 0,4 %) berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 2

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
<http://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: Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel
ATC-Code: A07EC02

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 Prostaglandin Gehalt der Darmschleimhaut gezeigt werden. Auch kann Mesalazin (5-Aminosalicylsäure/5-ASA) als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen fungieren.

Salofalk® 1g Suppositorien



Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet:

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, Verstopfung	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 Knochen-erkrankungen		Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Medikamentenfieber, Lupus-erythematodes-Syndrom, Pankolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane		Oligospermie (reversibel)

Rektal verabreichtes Mesalazin wirkt hauptsächlich vom Darmlumen her lokal an der Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Salofalk® 1g Suppositorien wurde in einer multizentrischen Phase III Studie untersucht. In diese Studie wurden 403 Patienten mit einer endoskopisch und histologisch bestätigten leichten bis mittelschweren ulcerativen Proktitis eingeschlossen. Zu Beginn betrug der mittlere Krankheitsaktivitätsindex (DAI) $6,2 \pm 1,5$ (Bereich: 3–10). Die Patienten wurden randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet: Behandlung mit einem Salofalk® 1g Zäpfchen (1 g einmal pro Tag (OD)) oder Behandlung mit 3 Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin (dreimal 0,5 g pro Tag). Die Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war eine klinische Remission definiert als DAI < 4 bei der letzten Studienvsiste oder bei Verlassen der Studie.

Bei der letzten per Protokoll Analyse hatten 87,9 % der Patienten aus der Salofalk® 1g Zäpfchen OD Gruppe und 90,7 % der Patienten, die drei Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin erhalten hatten, eine klinische Remission erreicht (intention-to-treat Analyse: Gruppe Salofalk® 1g Zäpfchen OD: 84,0 %; Gruppe, die drei Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin erhalten hatten: 84,7 %). Die durchschnittliche Abnahme des DAI im Verlauf der Studie betrug 4,7 in beiden Behandlungsgruppen. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

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 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® Suppositorien:

Verteilung:

Scintigraphische Untersuchungen Technetium-markierter Salofalk® 500mg Suppositorien zeigten eine maximale Ausbreitung der durch die Körpertemperatur geschmolzenen Zäpfchen nach 2–3 Stunden. Die Ausbreitung beschränkte sich primär auf das Rektum und das Rektosigmoid. Es ist anzunehmen, dass sich Salofalk® 1g Suppositorien sehr ähnlich verhalten. Sie sind daher besonders zur Behandlung der Proktitis (Colitis ulcerosa des Rektums) geeignet.

Resorption:

Bei gesunden Personen lagen die Plasmakonzentrationen von 5-ASA nach Einmalapplikation von 1 g Mesalazin (Salofalk® 1g Suppositorien) im Mittel bei 192 ± 125 ng/ml (Bereich: 19–557 ng/ml), die des Hauptmetaboliten N-Ac-5-ASA betrugen 402 ± 211 ng/ml (Bereich: 57–1070 ng/ml). Maximale 5-ASA-Plasmakonzentrationen wurden nach $7,1 \pm 4,9$ h (Bereich: 0,3–24 h) erreicht.

Elimination:

Bei gesunden Personen wurden nach einmaliger Applikation von 1 g Mesalazin (Salofalk® 1g Suppositorien) ca. 14 % der verabreichten 5-ASA-Dosis innerhalb von 48 Stunden im Urin wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Ausnahme einer lokalen Toleranzstudie an Hunden, die eine gute rektale Verträglichkeit zeigte, wurden keine weiteren präklinischen Studien mit Salofalk® 1g Suppositorien durchgeführt.

Präklinische Daten zum Wirkstoff Mesalazin aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität (Ratte) oder zur Reproduktionstoxizität lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Nierentoxizität (renale Papillennekrosen und epitheliale Schädigungen der proximalen Nierentubuli (pars convoluta) oder des gesamten Nephrons) wurde in Studien zur



Salofalk® 1g Suppositorien

Toxizität bei wiederholter Gabe mit hohen oralen Mesalazin-Dosierungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis (Gießfolie):
PVC/Polyethylen-Folie

Packungsgrößen:
Packungen mit 10 Zäpfchen **N 1**, 30 Zäpfchen **N 2** und 90 Zäpfchen **N 3**

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
Deutschland
Tel.: (0761) 1514-0
Fax: (0761) 1514-321
E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

74251.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14.06.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt