

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Salofalk 500 mg**

magensaftresistente Tabletten

Mesalazin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält 500 mg Mesalazin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumcarbonat und Croscarmellose-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Aussehen: ovale, 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 AnwendungDosierung*Erwachsene und ältere Menschen*

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

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	
	akuter Schub	akuter Schub	Rezidivprophylaxe/ Dauerbehandlung
Mesalazin (Wirkstoff)	1,5 g-4,5 g	1,5 g-3,0 g	1,5 g
Salofalk 500 mg Tabletten	3 x 1 bis 3 x 3	3 x 1 bis 3 x 2	3 x 1

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 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.

Dauer der Anwendung

Die Akutbehandlung der Colitis ulcerosa dauert üblicherweise 8 Wochen. 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.

Art der Anwendung

Salofalk 500 mg Tabletten jeweils morgens, mittags und abends 1 Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Die Behandlung mit Salofalk 500 mg Tabletten sollte sowohl während des akut entzündlichen Stadiums als auch in der Langzeittherapie regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk 500 mg Tabletten dürfen 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.

Mesalazin sollte nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität gedacht werden. Wenn dies der Fall ist, müssen die Salofalk 500 mg Tabletten sofort abgesetzt werden.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Verabreichung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Mesalazin kann nach Kontakt mit Natriumhypochlorit-Bleichmitteln zu einer rotbraunen Verfärbung des Urins führen (z.B. in Toiletten, die mit dem in bestimmten Bleichmitteln enthaltenen Natriumhypochlorit gereinigt wurden).

In sehr seltenen Fällen wurde unter Mesalazin über schwerwiegende Blutdyskrasien berichtet. Es sollten hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden, wenn Patienten unter unerklärlichen Blutungen, blauen Flecken, Purpura, Anämie, Fieber oder Pharyngolaryngealschmerzen leiden. Bei vermuteten oder bestätigten Blutdyskrasien müssen Salofalk 500 mg Tabletten abgesetzt werden.

Durch Mesalazin ausgelöste kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis und Perikarditis) wurden selten gemeldet. Salofalk 500 mg Tabletten müssen dann sofort abgesetzt werden. Patienten mit einer Lungenfunktionsstörung, vor allem Asthma, sollten während der Therapie mit Mesalazin besonders sorgfältig überwacht werden.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet. Mesalazin sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie

Bei Patienten, die Mesalazin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich schwerer oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Mesalazin in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Mesalazin unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten Salofalk 500 mg Tabletten 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 500 mg Tabletten unaufgelöst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was auf eine zu rasche Darmpassage zurückzuführen ist.

Eine Tablette Salofalk 500 mg enthält 49 mg Natrium, entsprechend 2,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 22 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Salofalk 500 mg Tabletten haben einen hohen Natriumgehalt. Dies ist bei Patienten unter natriumarmer/kochsalzarmer 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 Mesalazin 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 500 mg Tabletten 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. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten Salofalk 500 mg Tabletten 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet

Systemorganklasse	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention				
	<i>Häufig</i> (≥ 1/100, <1/10)	<i>Gelegentlich</i> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<i>Selten</i> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<i>Sehr selten</i> (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutbildveränderungen (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Medikamentenfieber, Lupus-erythematoses-Syndrom, Pankolitis	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Schwindel	Periphere Neuropathie	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)
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, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, akute Pankreatitis			
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische Hepatitis	Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus		Lichtempfindlichkeit	Alopezie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie	Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz	Nephrolithiasis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Oligospermie (reversibel)	

Allgemeine Erkrankungen			Kraftlosigkeit, Müdigkeit		
Untersuchungen		Veränderte Leberfunktionsparameter (Transaminasen und Cholestaseparameter erhöht), veränderte Pankreasenzyme (Lipase und Amylase erhöht), Eosinophilenzahl erhöht			

* Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Lichtempfindlichkeit

Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.

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 Lipoxigenase 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 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 befilmt, 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) 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

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 500 mg Tabletten

Verteilung

Eine kombinierte pharmakoszintigraphische/pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass Salofalk 500 mg Tabletten die Ileocoecalregion bei nüchternen Probanden in ca. 3-4 Stunden und das Colon ascendens innerhalb von ca. 4-5 Stunden erreichen. Die gesamte Transitzeit im Colon beträgt ca. 17 Stunden.

Resorption

Die Mesalazin-Freisetzung aus Salofalk 500 mg Tabletten beginnt nach einer Verzögerungszeit (Lag-Phase) von ca. 3-4 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 5 Stunden (Ileocecalregion) erreicht und betragen bei 3 x 500 mg Mesalazin/Tag unter Steady-state-Bedingungen für Mesalazin $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ und für den Metaboliten N-Ac-5-ASA $3,4 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$.

Elimination

Die renale Gesamtausscheidungsrate an Mesalazin und N-Ac-5-ASA während 24 Stunden betrug unter Mehrfacheinnahme (3 x 1 Salofalk 500 mg Tabletten für 2 Tage; 1 magensaftresistente Tablette am dritten Tag = Untersuchungstag) ca. 60 %. Der unmetabolisierte Mesalazin-Anteil bei oraler Applikation betrug ca. 10 %.

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 (= Eudragit E)
2. Calciumstearat
3. Croscarmellose-Natrium
4. Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
5. Glycin
6. Hochdisperses Siliciumdioxid
7. Hypromellose
8. Macrogol
9. Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (= Eudragit L)
10. Mikrokristalline Cellulose
11. Natriumcarbonat
12. Povidon
13. Talkum
14. 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. Vor Licht und Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:

Packungen mit 50, 100 und 300 magensaftresistenten Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

26482.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.02.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.03.2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig