

**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 AnwendungDosierung**Erwachsene und ältere Menschen**

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

Bei einer Dosisempfehlung über 1,5 g Mesalazin pro Tag sollten nach Möglichkeit Salofalk® 500mg Tabletten angewendet werden.

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

Siehe oben stehende Tabelle

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

	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 Tabletten	3 × 2 bis 3 × 6	3 × 2 bis 3 × 4	3 × 2

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

Die Behandlung mit Salofalk® 250mg 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® 250mg 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® 250mg 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® 250mg Tabletten abgesetzt werden.

Durch Mesalazin ausgelöste kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis und Perikarditis) wurden selten gemeldet. Salofalk® 250mg 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.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Mesalazin unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten Salofalk® 250mg 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® 250mg Tabletten unaufgelöst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was auf eine zu rasche Darmpassage zurückzuführen ist.

Eine Tablette Salofalk® 250mg enthält 48 mg Natrium, entsprechend 2,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 42,9 % der

von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Salofalk® 250mg Tabletten haben einen hohen Natriumgehalt. Dies ist bei Patienten unter natriumarmer/kochsalzarter 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® 250mg 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® 250mg Tabletten während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nut-

zen 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

Siehe Tabelle

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.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 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-erythematodes-Syndrom, Pankolitis	
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, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, akute Pankreatitis			
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische Hepatitis	Hepatitis	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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 Knochenkrankungen			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.

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 Prostaglandin Gehalt 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 %, 3

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 Tabletten

Verteilung

Eine kombinierte pharmakozintigraphische/pharmakokinetische Studie bei Patienten hat gezeigt, dass sich Salofalk® 250mg 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 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-mal 500 mg Mesalazin/Tag (3-mal 2 Salofalk® 250mg Tabletten) 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 Tabletten 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/PE/PVDC (orange-transparent) / Aluminium-Blisterfolie
Vorratsdose: weiße Dose aus Polypropylen

Packungsgrößen

Blisterpackung mit 120 N 2 magensaft-resistenten Tabletten

Bündelpackung mit 400 (4 × 100) 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
Deutschland
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

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt