

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.

Dauer der Anwendung

Die Akutbehandlung der Colitis ulcerosa dauert üblicherweise 8 Wochen. Der Arzt legt die Dauer der Anwendung fest.

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.

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 Vorichtsmaßnahmen 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 Krankheitszei-

chen 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 Salofalk® 1g Suppositorien 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® 1g Suppositorien abgesetzt werden.

Durch Mesalazin ausgelöste kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis und Perikarditis) wurden selten gemeldet. Salofalk® 1g Suppositorien 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® 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 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® 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. Überempfindlichkeitsreaktionen 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

Mesalazin hat 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.

Salofalk® 1g Suppositorien

0,8% und gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bei ca. 0,8%; Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen bei jeweils ca. 0,4%) berichtet.

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.

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

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet:

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention			
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	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 Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzkrankungen		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	Nephrolithiasis*
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			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			Oligospermie (reversibel)	

* Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.



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

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 Studienvisite 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

Szintigraphische 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 betrug 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 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

Datum der letzten Verlängerung: 27.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt