

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Salofalk 500 mg

magensaftresistente Tabletten

Wirkstoff: Mesalazin

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 magensaftresistente Tablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)

3.3 Sonstige Bestandteile

Österreich-, Portugal-Import:

Natriumcarbonat wasserfrei, Glycin, Polyvidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumstearat, Carmellose Natrium, Talkum, Methacrylsäurecopolymerisate, Macrogol 6000, Hypromellose, Farbstoffe (E 171), (E 172).

Griechenland-, Italien-Import:

Natriumcarbonat wasserfrei, Glycin, Polyvidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumstearat, Carmellose Natrium, Talkum, Methacrylsäurecopolymerisate, Macrogol 6000, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid-gelb (E 172).

Niederlande-Import:

Natriumcarbonat wasserfrei, Glycin, Polyvidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumstearat, Talkum, Methacrylsäurecopolymerisate, Macrogol 6000, Hypromellose, Farbstoffe (E 171), (E 172).

4. Anwendungsgebiete

- Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa
- Akutbehandlung des Morbus Crohn

5. Gegenanzeigen

Salofalk 500 mg, magensaftresistente Tabletten dürfen nicht eingenommen werden bei:

- vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni
- hämorrhagischer Diathese

Salofalk 500 mg, magensaftresistente Tabletten sollten nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden, da in dieser Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Im ersten Drittel der Schwangerschaft sollte Mesalazin nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Frauen mit Kinderwunsch sollten nach Möglichkeit für den Beginn der Schwangerschaft eine Phase abwarten, in der keine oder möglichst wenige Medikamente erforderlich sind. Wenn es das individuelle Krankheitsgeschehen erlaubt, sollte in den letz-

ten 2 - 4 Wochen der Schwangerschaft die Behandlung ausgesetzt werden. Es liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen in der Stillzeit vor. Falls eine Behandlung in der Stillzeit erforderlich ist, sollte abgestillt werden (s. Ziff. 14).

6. Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Selten werden Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Flatulenz sowie Übelkeit und Erbrechen angegeben.

Zentralnervöse Nebenwirkungen

In seltenen Fällen werden unter der Behandlung mit Mesalazin zentralnervöse Erscheinungen wie Kopfschmerzen und Schwindel beobachtet.

Renale Nebenwirkungen

Selten wurden unter der Behandlung mit mesalazinhaltigen Arzneimitteln Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In seltenen Fällen sind dosisunabhängige Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, die der Salicylsäure und deren Abkömmlingen gemeinsam sind, wie allergische Exantheme, Medikamentenfieber, Bronchospasmus, Peri- und Myokarditis und akute Pankreatitis.

In Einzelfällen wurde unter der Anwendung von Mesalazin eine allergische Alveolitis beobachtet. Vereinzelt kann eine Pancolitis auftreten.

Vereinzelt trat ein mesalazin-induziertes Lupus-erythematoses Syndrom auf, wie dies von Arzneimitteln ähnlicher chemischer Struktur seit längerem bekannt ist.

Sonstige Nebenwirkungen

Selten werden Myalgien und Arthralgien beobachtet.

Erhöhte Methämoglobinwerte können aufgrund des chemischen Aufbaus des Wirkstoffs nicht ausgeschlossen werden.

In Einzelfällen sind Veränderungen des Blutbildes (Aplastische Anämie, Agranulozytose, Pancytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) nach Anwendung Mesalazin-haltiger Arzneimittel beobachtet worden.

Vereinzelt wurde über Leberentzündungen (Hepatitis) berichtet, in seltenen Fällen traten Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen) auf.

In seltenen Fällen können Alopezie und Haarausfall auftreten.

Hinweise

Salofalk 500 mg, magensaftresistente Tabletten sollten unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden.

Ein Blut- und Urinstatus sollte vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung, dann 2-3 mal nach jeweils weiteren 4 Wochen empfohlen.

Bei normalem Befund sind vierteljährliche, beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sofortige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Zur Überprüfung der Nierenfunktion sind die Harnstoff- (BUN) und Kreatininbestimmung im Serum und eine Untersuchung des Urinsediments zu empfehlen.

Auf erhöhte Methämoglobinwerte ist zu achten.

Bei Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung, insbesondere Asthma, ist während der Therapie mit Salofalk 500 mg, magensaftresistente Tabletten eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk 500 mg nur unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten akute Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. Krämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auftreten, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Unter der Behandlung mit Salofalk 500 mg, magensaftresistente Tabletten können bei gleichzeitiger Verabreichung folgender Arzneimittel Wechselwirkungen auftreten:

- Antikoagulanzen: mögliche Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung (Erhöhung der Blutungsgefahr im Magen-Darm-Bereich)
- Glukokorticoide: mögliche Verstärkung der magenspezifischen unerwünschten Wirkungen
- Sulfonylharnstoffe: mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung
- Methotrexat: mögliche Erhöhung der Methotrexattoxizität
- Probenecid/Sulfinpyrazon: mögliche Verminderung der urikosurischen Wirkung
- Spironolacton/Furosemid: mögliche Verminderung der diuretischen Wirkung
- Rifampicin: mögliche Verminderung der tuberkulostatischen Wirkung

In einem Fall ist unter Anwendung von Mesalazin in Kombination mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin eine Panzytopenie (Verminderung aller Zellen des Blutes) aufgetreten.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Zur Behandlung des akuten Schubs des Morbus Crohn:

Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3 x täglich 1 Tablette bis 3 x täglich 3 Tabletten Salofalk 500 mg (entspr. 1,5-4,5 g Mesalazin pro Tag).

Zur Behandlung des akuten Schubs der Colitis ulcerosa:

Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3 x täglich 1 Tablette bis 3 x täglich 2 Tabletten Salofalk 500 mg (entspr. 1,5-3,0 g Mesalazin pro Tag).

Zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa:

3 x täglich 1 Tablette Salofalk 500 mg (entspr. 1,5 g Mesalazin pro Tag).

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit einer Darmresektion/Darmoperation im Ileocoecalbereich mit Entfernung der Ileocoecalclappe beobachtet, daß Salofalk 500 mg Tabletten unaufgelöst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was auf eine zu rasche Darmpassage zurückzuführen ist.

11. Art und Dauer 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, magensaftresistente Tabletten sollten sowohl während des akut entzündlichen Stadiums als auch in der Langzeittherapie zuverlässig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilerfolg eintritt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bislang sind keine Intoxikationen und spezifische Antidote bekannt. Gegebenenfalls sollte bei einer Intoxikation eine intravenöse Infusion mit Elektrolyten zur Anregung der Diurese in Erwägung gezogen werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Der Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt. Aus In-vitro-Versuchen läßt sich ableiten, daß eine Hemmung der Lipoxxygenase eine mögliche Rolle spielen könnte.

Weiterhin konnte ein Einfluß auf den Prostaglandingehalt der Darmmukosa gezeigt werden.

13.2 Toxikologische Eigenschaften**Akute Toxizität**

Die LD₅₀-Werte bei oraler und intravenöser Applikation lagen je nach Tierspezies zwischen 1000 und 5000 mg/kg Körpergewicht.

Die LD₅₀ (letale Dosis 50) im herkömmlichen Sinne ist die errechnete Dosis, nach deren Anwendung der Tod von 50 % der behandelten Tiere zu erwarten wäre.

Chronische Toxizität

Pathologische Veränderungen im Tierversuch stellten sich bei Verabreichung von erheblich überhöhten Dosen ein, wobei die in der Tiertoxikologie mit Salicylaten (Acetylsalicylsäure) bekannten renalen Papillennekrosen und Epithelschäden am proximalen Convolut oder am gesamten Nephron auftraten.

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf lokale Reizwirkungen, sensibilisierende Eigenschaften oder Beeinträchtigungen der vitalen Funktionen bei Verabreichung von therapeutischen Dosen - Störungen der Nierenfunktion traten bei hohen Dosierungen auf (s.o.).

Tumorigenes und mutagenes Potential

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

Ausführliche In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität von Mesalazin verliefen negativ.

Reproduktionstoxikologie

Mesalazin zeigte im Tierversuch weder embryo- oder fetotoxische noch teratogene Wirkungen und übte keinen negativen Einfluß auf die Fertilität, die Reproduktion, die Gestationsperiode, Geburt, Wurfgröße, Lebensfähigkeit, die Größe und das Verhalten der Jungtiere.

13.3 Pharmakokinetik

Vorliegende Untersuchungen mit einem niedriger dosierten Arzneimittel lassen folgende Annahme zu:

Aufgrund der besonderen galenischen Zubereitung der magensaftresistent überzogenen Tabletten wird Mesalazin erst in der Ileozökalregion freigesetzt. Die mittlere Steady-state-Konzentration liegt bei 0,7 µg/ml. Die Bioverfügbarkeit beträgt 44 %. Der Hauptmetabolit ist N-Acetyl-5-aminosalicylsäure.

13.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden im steady state (5. + 6. Behandlungstag) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Salofalk 500 mg 3 x tägl. 1 Tabl.	Salofalk 250 mg 3 x tägl. 2 Tabl.
maximale Plasmakonzentration		
C _{max} (ng/ml):	1668,8 ± 1145,7	1756,8 ± 1145,2
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration		
t _{max} (h):	4,9 ± 0,7	4,8 ± 0,8
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	5869,1 ± 4112,6	6092,1 ± 3996,1

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

14. Sonstige Hinweise

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluß des Mesalazins auf Fertilität und Foeten erkennen lassen. Dennoch ist Mesalazin im ersten Trimenon nur nach strenger Indikationsstellung indiziert (s. a. Gegenanzeigen).

Stillzeit

Der Wirkstoff geht in acetylierter Form in geringer Menge in die Muttermilch über. Tierexperimentell wurden keine dadurch bedingten ungünstigen Effekte beobachtet (s. a. Gegenanzeigen.).

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packung mit 50, 100 und 300 Tabletten

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

März 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding

März 2003

EURIM
PHARM

Salofalk 500 mg

Tel.: 08651/704-0