

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Salofalk 500 mg Suppositorien

Wirkstoff: Mesalazin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen Salofalk 500 mg Suppositorien enthält 500 mg Mesalazin als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Bezüglich der Hilfsstoffe, siehe 6.1

3. Darreichungsform

Zäpfchen zur rektalen Anwendung

Aussehen: weiß- bis cremefarbene, torpedoförmige Zäpfchen

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3-mal täglich 1 Salofalk 500 mg Suppositorium (entspr. 1500 mg Mesalazin pro Tag) rektal anwenden.

Sobald eine Remission eingetreten ist, sollte die Dosis zur Rezidivprophylaxe auf 3-mal täglich 1 Zäpfchen mit 250 mg Mesalazin (z. B. Salofalk 250 mg Suppositorien) reduziert werden.

Kinder unter 6 Jahren:

Salofalk 500 mg Suppositorien sollten Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden, da für eine Anwendung in dieser Altersgruppe sehr wenig Erfahrung vorliegt.

Kinder älter als 6 Jahre und Jugendliche:

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung sollten im akuten Schub 30-50 mg Mesalazin/kg Körpergewicht/Tag in 3 getrennten Dosierungen verabreicht werden.

Zur Rezidivprophylaxe sollten 15-30 mg Mesalazin/kg Körpergewicht/Tag in 2-3 getrennten Dosierungen verabreicht werden.

Generell wird empfohlen, bis zu einem Körpergewicht von 40 kg die halbe Erwachsenen-Dosis, und bei einem Körpergewicht über 40 kg die normale Erwachsenen-Dosis zu verabreichen.

Damit erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 40 kg:

Zur Akutbehandlung:	3-mal täglich 1 Zäpfchen mit 250 mg Mesalazin (z.B. Salofalk 250 mg Suppositorien)
Zur Rezidivprophylaxe:	2-mal (morgens und abends) täglich 1 Zäpfchen mit 250 mg Mesalazin (z.B. Salofalk 250 mg Suppositorien)

Kinder mit einem Körpergewicht von über 40 kg erhalten die Erwachsenen-Dosis.

Die Salofalk Zäpfchen werden bei 3-mal täglicher Verabreichung jeweils morgens, mittags und abends rektal angewendet.

Die Behandlung mit Salofalk Zäpfchen sollte regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

Im Allgemeinen klingt ein akuter Schub der Colitis ulcerosa nach 8-12 Wochen ab. Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei:

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutuntersuchungen (Differential-Blutbild; Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST; Serum-Kreatinin) und Urinstatus (Teststreifen/Dip Sticks) sollten vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung, 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 geboten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Salofalk Zäpfchen sollten nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. An Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität sollte gedacht werden, wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert.

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

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk Zäpfchen 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.

Salofalk Zäpfchen sollten nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden.

Hexadecan-1-ol (Cetylalkohol), ein Bestandteil der Salofalk 500 mg Suppositorien, kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

Unter der Behandlung mit Salofalk 500 mg Suppositorien können bei gleichzeitiger Verabreichung folgender Arzneimittel Wechselwirkungen auftreten, wobei die meisten Interaktionen auf theoretischen Gesichtspunkten basieren:

- | | |
|------------------------------------|--|
| - Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ: | mögliche Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung (Erhöhung der Blutungsgefahr im Magen-Darm-Bereich) |
| - Glukokortikoide: | 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 |

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt werden, sollte die Möglichkeit einer Verstärkung des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin in Erwägung gezogen werden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Salofalk Zäpfchen bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurden bei einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen unter einer Mesalazinbehandlung keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Gesundheitszustand des Foetus bzw. Neugeborenen gefunden. Derzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Informationen verfügbar. In einem Einzelfall wurden unter der Langzeitanwendung einer hohen Mesalazin-Dosis (2-4 g/Tag, oral) während der Schwangerschaft von Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet.

Untersuchungen an Tieren mit oraler Mesalazin-Applikation weisen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Trächtigkeit, embryonaler/foetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung auf.

Salofalk Zäpfchen sollten während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch sezerniert. Es liegen lediglich begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillphase beim Menschen vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall können beim Säugling nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten Salofalk Zäpfchen während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen (selten, $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$):

Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit und Erbrechen

Zentralnervöse Nebenwirkungen (selten, $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$):

Kopfschmerzen, Schwindel

Renale Nebenwirkungen (sehr selten, $< 0,01\%$):

Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz

Überempfindlichkeitsreaktionen (sehr selten, $< 0,01\%$):

Allergische Exantheme, Medikamentenfieber, Bronchospasmus, Peri- und Myokarditis, akute Pankreatitis, allergische Alveolitis, Lupus-erythematodes-Syndrom, Pankolitis

Erkrankungen an Muskeln und Skelett (sehr selten, $< 0,01\%$):

Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen des Blut- und lymphatischen Systems (sehr selten, $< 0,01\%$):

Veränderungen des Blutbildes (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie).

Hepatobiliäre Erkrankungen (sehr selten, $< 0,01\%$):

Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen), Hepatitis

Erkrankungen der Haut und Anhangsorgane (sehr selten, $< 0,01\%$):

Alopezie (Haarausfall)

4.9 Überdosierungen

Bislang sind keine Intoxikationen und kein spezifisches Antidot bekannt. Gegebenenfalls sollte eine intravenöse Infusion mit Elektrolyten (forcierte Diurese) in Erwägung gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften,

Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code

Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum

ATC-Code: A07EC02

Der Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt. In vitro-Untersuchungen 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.

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

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 Dickdarm-Bakterien 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 Zäpfchen:

Verteilung:

Szintigraphische Untersuchungen Technecium-markierter Salofalk 500 mg Suppositorien zeigten eine maximale Ausbreitung der durch die Körpertemperatur geschmolzenen Zäpfchen nach 2 - 3 Stunden. Sie beschränkte sich primär auf das Rektum und das Rektosigmoid. Salofalk Zäpfchen sind daher besonders zur Behandlung der Proctitis (Colitis ulcerosa des Rektums) geeignet.

Resorption:

Maximale Plasmakonzentrationen von 5-ASA lagen nach Einmalapplikation, sowie unter mehrwöchiger Dauertherapie von 3-mal täglich 500 mg Mesalazin als Salofalk Zäpfchen lediglich im Bereich zwischen 0,1 und 1,0 µg/ml, die des Hauptmetaboliten N-Ac-5-ASA zwischen 0,3 und 1,6 µg/ml. Maximale 5-ASA-Plasmakonzentrationen werden teilweise bereits innerhalb der ersten Stunde nach Applikation erreicht.

Elimination:

Nach einmaliger Applikation von 500 mg Mesalazin als Salofalk Zäpfchen wurden ca. 11 % (innerhalb 72 Stunden), unter mehrwöchiger Dauertherapie von 3-mal täglich 500 mg Mesalazin als Salofalk Zäpfchen ca. 13 % der verabreichten 5-ASA-Dosis im Urin wiedergefunden. Ca. 10 % der verabreichten Dosis wurden bei Einmalgabe über die Galle eliminiert.

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.

Nieren-Toxizität (renale Papillen-Nekrosen und epitheliale Schädigungen der proximal-aufgeknäulten Nierentubuli oder des gesamten Nephrons) wurde in Toxizitätsstudien bei multipler Verabreichung hoher oraler Mesalazin-Dosierungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.



SALOFALK 500 MG SUPPOSITORIEN

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Hartfett, Docusat-Natrium, Cetylalkohol

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Licht geschützt und nicht über 25°C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis (Gießfolie): PVC/Polyethylen-Folie

Packungsgrößen:

Packungen mit 10 Zäpfchen, 30 Zäpfchen und 120 Zäpfchen

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/765-239

8. Zulassungsnummer

38203.00.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

04.09.1998

10. Stand der Information

Juli 2003

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig