

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung: Mesalazin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 21. Juni 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	5
5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Mesalazin, Gruppe 1“ durch Eingruppierung einer neuen Einzelwirkstärke „3000 mg“ und einer neuen Darreichungsform „magensaftresistentes Retardgranulat“ aktualisiert. Die Gruppenbeschreibung wird redaktionell geändert, indem die Bezeichnung der Darreichungsform „Retardgranulat Beutel“ in „Retardgranulat“ geändert wird.

Alle von der Festbetragsgruppe „Mesalazin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Mesalazin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen eine Bildung der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe sprechen.

Nach Einleitung des Stellungnahmeverfahrens durch Beschluss vom 12. Oktober 2011 sind keine Stellungnahmen eingegangen.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Mesalazin, Gruppe 1“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V erfüllt.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 8. November 2011 (Tranche 2011-08) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 8. Dezember 2011 gegeben.

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen. Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 1 VerfO des G-BA nicht durchzuführen. Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
42. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12.10.2011	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
47. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10.01.2012	Kenntnisnahme, dass keine Stellungnahmen eingegangen sind
55. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.05.2012	Konsentierung der Beschlussvorlage
51. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	21.06.2012	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Mesalazin, Gruppe 1“ in Stufe 1

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 1) vom 08. November 2011 bis 08. Dezember 2011 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Kurfürstendamm 190-192 10707 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/uh (Tranche 2011-08)

Datum:
8. November 2011

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2011-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
 - o Mesalazin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Wirkstärke und Darreichungsform)
 - o Oxycodon, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (Mesalazin: 15.09.2011, Oxycodon: 01.07.2011) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

8. Dezember 2011

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster		Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)	
		TI:	(Titel)	
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)	

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

		Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation	
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure	
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/	
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W	
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie	
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38	
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)	
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie	
		SO:	Berlin: Springer. 2003	
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation	
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up	
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html	
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A	
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients	
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Darreichungsform und einer neuen Wirkstärke
Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Mesalazin Gruppe: 1	magensaftresistentes Retardgranulat	3000 mg (w)	20, 50, 100	Salofalk Granu-Stix 3 g magensaftresistentes Retardgranulat	Dr. Falk Pharma GmbH

Anlage

Festbetragsgruppe:

Mesalazin

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

feste orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

magensaftresistente Tabletten, Retardtabletten,
magensaftresistente Retardtabletten, Retardgranulat,
magensaftresistentes Retardgranulat *

Wirkstoff	Mesalazin
Präparat	Salofalk Granu-Stix 3 g magensaftresistentes Retardgranulat
Hersteller	Dr. Falk Pharma GmbH
Darreichungsform	magensaftresistentes Retardgranulat
Einzelwirkstärke	3000 mg
Packungsgröße	20, 50, 100

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis-/Produktstand: 15.09.2011

Festbetragsanpassung zum 01.04.2010**Mesalazin****Wirkstoffnummer: 0000843****Gruppe: 1****Faktor****0,7**

feste orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

magensaftresistente Tabletten, Retardtabletten, magensaftresistente Retardtabletten, Retardgranulat Beutel

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Zuzahlungs- befreiungs- grenzen *
250	120	43,27	33,19
250	400	117,45	85,12
400	50	30,89	24,51
400	100	51,23	38,75
400	300	130,06	93,93
500	50	35,22	27,55
500	100	59,65	44,66
500	300	154,46	111,02
1000	50	55,03	41,41
1000	100	98,40	71,77
1000	150	141,06	101,63
1200	60	72,60	53,72
1200	120	132,78	95,84
1500	35	54,60	41,11
1500	70	97,56	71,19
1500	100	133,79	96,54
2000	60	105,73	76,91
2000	120	197,55	141,19

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

WINAPO[®]SQL Lauer-Taxe **Stand: 15.09.2011** **14.09.2011 12:50:58**

PZN	Artikelname	Menge	Ein.	DR.	Anbieter	NG	Taxe-E.	Taxe-V.	FB	Mehr.
V 9206329	SALOFALK Granu Stix 3 g magens...	20	St	RGR	Falk	N1	37,87	56,06	-,-	0,00
9206186	SALOFALK Granu Stix 3 g magens...	50	St	RGR	Falk	N2	91,91	122,30	-,-	0,00
9206192	SALOFALK Granu Stix 3 g magens...	100	St	RGR	Falk	N3	179,75	229,96	-,-	0,00

WINAPO[®]SQL Lauer-Taxe **Stand: 15.09.2011** **14.09.2011 12:51:27**

SALOFALK Granu Stix 3 g magensaftres.Ret.Gran. 20 St FALK
P9206329 Arzneimittel, Verschr.pflicht im Handel

Inhaltsstoffe:

1 Beutel (5,58 g Granulat) enthält:

- Mesalazin (magensaftresistent) 3 g (Wirkstoff)
- Aspartam 6 mg (Hilfsstoff)
- entspricht: Phenylalanin 3,36 mg
- Carmellose natrium (Hilfsstoff)
- Citronensäure, wasserfreie (Hilfsstoff)
- Siliciumdioxid, hochdisperses (Hilfsstoff)
- Hypromellose (Hilfsstoff)
- Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)
- Eudragit® L 100 (Hilfsstoff)
- Methylcellulose (Hilfsstoff)
- Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
- Eudragit® NE 40 D (Hilfsstoff)
- entspricht: Nonoxinol-100
- Povidon K25 (Hilfsstoff)
- Simeticon (Hilfsstoff)
- Sorbinsäure (Hilfsstoff)
- Talkum (Hilfsstoff)
- Titandioxid (Hilfsstoff)
- Triethylcitrat (Hilfsstoff)
- Vanille-Custard-Aroma (Hilfsstoff)
- entspricht: Propylenglycol

WINAPO®SQL Lauer-Taxe

Stand: 15.09.2011

14.09.2011 12:51:36

SALOFALK Granu Stix 3 g magensaftres.Ret.Gran.

20 St FALK

P9206329 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiernummer	8030
Name	Dr. Falk Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	FALK
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Falk

Bereich	Hauptadresse
Straße	Leinenweberstr. 5
Ort	79108 Freiburg
Postfach	PF 6529
	79041 Freiburg
Land	Deutschland (D)
Telefon	07 61/ 15 14-0
Telefax	07 61/ 15 14-3 21
E-Mail	zentrale@drfalkpharma.de
Internet	www.drfalkpharma.de

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	07 61/ 15 14-1 22
Telefax	07 61/ 15 14-1 00



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Salofalk® Granu-Stix® 500mg magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 1000mg magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 1,5g magensaftresistentes Retardgranulat
Salofalk® Granu-Stix® 3g magensaftresistentes Retardgranulat
Mesalazin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 500 mg Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 1000 mg Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 1,5 g Mesalazin.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 3 g Mesalazin.

Sonstige Bestandteile:

1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 1,0 mg Aspartam.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 2,0 mg Aspartam.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 3,0 mg Aspartam.
1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 6,0 mg Aspartam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Retardgranulat

Aussehen: stäbchenförmige oder runde, grau-weiße Granulatkörner

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und ältere Patienten
Zur Behandlung des akuten Schubs der Colitis ulcerosa:

Je nach den klinischen Erfordernissen einmal täglich, vorzugsweise morgens, 1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g, 1–2 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g, 3 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg oder 3 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg (entsprechend 1,5 g–3,0 g Mesalazin pro Tag).

Wenn der Patient es bevorzugt, kann die verschriebene Tagesdosis auch in 3 Einzeldosen aufgeteilt werden (1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg 3-mal täglich oder 1 Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg 3-mal täglich).

Zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa:
Die übliche Behandlung ist 0,5 g Mesalazin 3-mal täglich (morgens, mittags und abends) entsprechend einer Gesamtdosis von 1,5 g Mesalazin/Tag.

Die Dosierung kann auch auf 1-mal täglich 3g Mesalazin, vorzugsweise morgens, angepasst werden, wenn aus medizinischen

Gründen ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht oder wenn Patienten Schwierigkeiten haben, ein 3-mal tägliches Dosierungsschema einzuhalten.

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 als Einmalgabe, vorzugsweise morgens, oder in getrennten Dosierungen, soll die Dosis individuell angepasst werden. Maximale Dosis: 75 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Gesamtdosis sollte die maximale Erwachsenendosis nicht überschreiten.

Rezidivprophylaxe: 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 Erwachsenendosis nicht überschreiten.

Generell wird empfohlen, bis zu einem Körpergewicht von 40 kg die halbe Erwachsenendosis und ab 40 kg die normale Erwachsenendosis zu verabreichen.

Art der Anwendung:

Salofalk® Granulat darf nicht gekaut werden. Das Granulat sollte auf die Zunge gegeben und unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit hinuntergeschluckt werden.

Sowohl zur Behandlung akuter Entzündungen als auch bei der Langzeitbehandlung sollte Salofalk® Granulat regelmäßig und konsequent eingenommen werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Der Arzt legt die Dauer der Anwendung fest.

4.3 Gegenanzeigen

Salofalk® Granulat darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:
– bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder einen der 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.

Salofalk® Granulat sollte nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität gedacht werden.

Patienten mit einer Lungenfunktionsstörung, vor allem mit Asthma, sollten während der Therapie mit Salofalk® Granulat besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Salofalk® Granulat unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollte Salofalk® Granulat akute Unverträglichkeitsreaktionen wie z. B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auslösen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Bei Patienten mit einer Phenylketonurie ist zu beachten, dass Salofalk® Granu-Stix® den Süßstoff Aspartam in einer Menge enthalten, die 0,56 mg (Salofalk® Granu-Stix® 500mg), 1,12 mg (Salofalk® Granu-Stix® 1000mg), 1,68 mg (Salofalk® Granu-Stix® 1,5g) und 3,36 mg (Salofalk® Granu-Stix® 3g) Phenylalanin entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

- Antikoagulantien vom Coumarin-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/Sulfapyrazon: mögliche Verminderung der urikosurischen Wirkung
- Spironolacton/Furosemid: mögliche Verminderung der diuretischen Wirkung
- Rifampicin: mögliche Verminderung der tuberkulostatischen Wirkung
- Lactulose oder ähnliche Präparate, die zu einer pH-Wert-Erniegrung des Stuhles führen: mögliche Verringerung der Mesalazin-Freisetzung aus dem Granulat durch pH-Wert-Erniegrung bedingt durch bakteriellen Metabolismus

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.

Salofalk® Granu-Stix® 500mg/- 1000mg/- 1,5g/- 3g
magensaftresistentes Retardgranulat



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Salofalk® Granulat 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 Fetus 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® Granulat sollte 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 sollte Salofalk® Granulat 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

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: Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel
 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 Prostaglandin Gehalt der Darmschleimhaut gezeigt werden. Mesalazin (5-Aminosalicylsäure/5-ASA) kann auch als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen fungieren.

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	
	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Veränderungen des Blutbildes (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgien, Arthralgien
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergische Exantheme, Medikamentenfeber, Bronchospasmus, Peri- und Myokarditis, akute Pankreatitis, allergische Alveolitis, Lupus-erythematoses-Syndrom, Pankolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen und Cholelaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane		Oligospermie (reversibel)

re/5-ASA) kann auch als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen fungieren.

Oral verabreichtes Mesalazin wirkt hauptsächlich vom Darmlumen her lokal an der Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe. Es ist daher wichtig, dass Mesalazin in den entzündeten Darmregionen verfügbar ist. Die systemische Bioverfügbarkeit/Plasmakonzentration von Mesalazin hat folglich keine Relevanz für die therapeutische Wirksamkeit, sondern ist möglicherweise ein Sicherheitsfaktor. Deshalb ist Salofalk® Granulat mit Eudragit L magensaftresistent überzogen und setzt Mesalazin pH-abhängig frei. Durch die Matrixstruktur des Granulats wird darüber hinaus eine protrahierte Wirkstofffreisetzung gewährleistet.

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 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:

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-Freisetzungverhalten) 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® Granulat:

Verteilung:

Infolge des Granulatdurchmessers von etwa 1 mm ist die Passage vom Magen in das Duodenum schnell.

Eine kombinierte pharmakozintigraphische/pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass das Testpräparat die ileocecal-Region in ca. 3 Stunden und das Colon ascendens innerhalb von ca. 4 Stunden erreicht. Die gesamte Transitzeit im Colon beträgt ca. 20 Stunden.

Ca. 80 % der oral verabreichten Mesalazin-Dosis sind im Colon, Sigma und Rektum verfügbar.



Resorption:

Die Mesalazin-Freisetzung aus dem Salofalk® Granulat beginnt nach einer Verzögerungsphase (Lagphase) von ca. 2–3 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 4–5 Stunden erreicht. Die systemische Verfügbarkeit von Mesalazin beträgt nach oraler Applikation ca. 15–25 %.

Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption um ca. 1–2 Stunden, beeinflusst jedoch nicht die Rate und das Ausmaß der Resorption.

Elimination:

Die renale Gesamtausscheidungsrate an Mesalazin und N-Ac-5-ASA betrug bei einer Dauertherapie mit täglich 3-mal 500 mg Mesalazin (Steady-State-Bedingungen) ca. 25 %. Der unmetabolisierte Mesalazin-Anteil bei oraler Applikation betrug weniger als 1 % und die Eliminationshalbwertszeit war in dieser Studie 4,4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität (Ratte) oder zur Reproduktionstoxizität lassen keine spezifischen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1. Aspartam (E 951)
2. Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
3. Citronensäure
4. hochdisperses Siliciumdioxid
5. Hypromellose
6. Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
7. Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.) ((MW ca. 135000)) (Eudragit L 100)
8. Methylcellulose
9. mikrokristalline Cellulose
10. Polyacrylat-Dispersion 40 % (Eudragit NE 40 D; enthält 2 % Nonoxinol 100)
11. Povidon K 25
12. Simeticon
13. Sorbinsäure (Ph.Eur.)
14. Talkum
15. Titandioxid (E 171)
16. Triethylcitrat
17. Vanille-Custard-Aroma (enthält Propylenglycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 3 Jahre: Salofalk® Granu-Stix® 3g
- 4 Jahre: Salofalk® Granu-Stix® 500mg, 1000mg und 1,5g

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Polyester/Aluminium/Polyethylen-Folie

- Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 500mg enthält 0,93 g Granulat.
- Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1000mg enthält 1,86 g Granulat.
- Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 1,5g enthält 2,79 g Granulat.
- Ein Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g enthält 5,58 g Granulat.

Packungsgrößen:

- 50 Beutel **N1**, 100 Beutel **N2** und 300 Beutel **N3** Salofalk® Granu-Stix® 500mg.
- 50 Beutel **N1**, 100 Beutel **N2** und 150 Beutel **N3** Salofalk® Granu-Stix® 1000mg.
- 35 Beutel **N1** und 100 Beutel **N2** Salofalk® Granu-Stix® 1,5g.
- 20 Beutel **N1**, 50 Beutel **N2** und 100 **N3** Beutel Salofalk® Granu-Stix® 3g.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
 Leinenweberstr. 5
 79108 Freiburg
 Germany
 Tel.: (0761) 1514-0
 Fax: (0761) 1514-321
 E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

- 50315.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 500mg
- 50315.01.00: Salofalk® Granu-Stix® 1000mg
- 69313.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 1,5g
- 81709.00.00: Salofalk® Granu-Stix® 3g

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

- Datum der Erteilung der Zulassung:**
 15.10.2001 (Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg)
- 21.07.2008 (Salofalk® Granu-Stix® 1,5g)
- 28.07.2011 (Salofalk® Granu-Stix® 3g)
- Datum der letzten Verlängerung:**
 15.10.2006 (Salofalk® Granu-Stix® 500mg/1000mg)

10. STAND DER INFORMATION

August 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

August 2011

5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs	Inhalt
Es sind keine Stellungnahmen Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt	entfällt

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs	Inhalt
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt	entfällt