

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALOFALK® 250 mg enterik tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Mesalazin.....250.0 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat susuz.....110.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet

Açık sarı – toprak rengine, mat düzgün yüzeyli, yuvarlak, çentiksiz enterik tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SALOFALK®;

- Ülseratif kolit: akut atakların tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde Crohn hastalığında: akut atakların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Kronik iltihabi bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit) için SALOFALK® ve **diğer formu olan Salofalk® 500 mg** enterik tablet bulunmaktadır.

Önerilen doz günde 1,5 g mesalazin'i geçerse, **diğer formu olan Salofalk® 500 mg** enterik tablet'in kullanılması tercih edilmelidir.

Bireysel vakalardaki klinik gerekliliklere dayanarak, aşağıdaki günlük dozlar tavsiye edilmektedir:

	<i>Crohn hastalığı</i>	<i>Ülseratif kolit</i>	
	Akut ataklar	Akut ataklar	Tekrarının önlenmesi/ Uzun süreli tedavi
Mesalazin (etkin madde)	1,5 g – 4,5 g	1,5 g – 3,0 g	1,5 g
SALOFALK®	3 x 2 ile 3 x 6	3 x 2 ile 3 x 4	3 x 2

Hem akut ataklar esnasında, hem de uzun süreli hastalığın tekrarının önlenmesi tedavisinde, istenilen terapötik etkiye SALOFALK® düzenli ve sürekli olarak kullanılmalıdır. Çünkü başarılı bir iyileşme sadece bu şekilde sağlanabilir.

Kullanım süresi hekim tarafından belirlenir.

Ülseratif kolitin tekrarının önlenmesinde, genellikle doz 1.5 g mesalazin/gün'e (yetişkinler ve 40 kg vücut ağırlığı üzerindeki gençler) azaltılabilir.

#### **Uygulama şekli:**

SALOFALK®; sabah, öğlen ve akşam yemeklerden 1 saat önce, bol sıvı ile çiğnenmeden bütün olarak alınmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kullanılması önerilmez. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları bozulursa, mesalazinin yol açtığı renal toksisite düşünülmelidir.

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

SALOFALK®'ın çocuklarda (6-18 yaş) etki yaptığına dair sadece sınırlı sayıda doküman vardır.

6 yaş ve üzerindeki çocuklar:

Bireysel olarak belirlenmek üzere, **akut ataklarda** başlangıç olarak 30-50 mg mesalazin /kg (vücut ağırlığı)/gün dozu bölünerek verilmelidir. Maksimum doz 75 mg/kg /vücut ağırlığı/gün'dür. Toplam doz, maksimum yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Bireysel olarak belirlenmek üzere, **ülseratif kolitin tekrarının önlenmesinde (idame tedavi)**, başlangıç olarak 15-30 mg mesalazin /kg (vücut ağırlığı)/gün dozu bölünerek verilmelidir. Maksimum doz 75 mg/kg /vücut ağırlığı/ gün'dür. Toplam doz, maksimum yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Ülseratif kolitin tekrarının önlenmesinde, genellikle doz 0.75 g mesalazin/gün'e (çocuklar/gençler) azaltılabilir.

Genel olarak 40 kg vücut ağırlığına kadar olan çocuklara yetişkin dozunun yarısı, 40 kg vücut ağırlığı üzerindeki çocuklara ise yetişkin dozu verilebilir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriyatrik popülasyon için de geçerlidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

SALOFALK®,

- Salisilatlarla ya da 6.1 bölümünde listelenen diğer bileşenlere karşı bilinen duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluklarında,

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında hekimin isteğine göre kan testleri (diferansiyel kan sayımı; ALT veya AST gibi karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin) ve idrar muayenesi (dip çubukları) yapılmalıdır. Kontroller tedaviye başladıktan 14 gün sonra yapılmalı ve 4 haftalık aralarla 2-3 kez tekrarlanmalıdır.

Bulgular normal ise, kontroller 3 aylık aralarla yapılabilir. Eğer ilave belirtiler gelişirse, kontrol muayeneleri hemen yapılmalıdır.

Özellikle astım olmak üzere akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar SALOFALK® tedavisi sırasında çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Sülfasalazin içeren ilaçlarla yan etki görülme öyküsü olan hastalarda, SALOFALK® tedavisine yalnızca dikkatli bir hekim muayenesi ile başlanmalıdır. SALOFALK® abdominal kramplar, akut karın ağrısı, ateş, şiddetli baş ağrısı ve deride döküntü gibi akut intolerans reaksiyonlarına neden olursa tedavi hemen kesilmelidir.

Ayrıca ileoçekal bölgede, ileoçekal valfin çıkarıldığı bir bağırsak rezeksiyonu/ bağırsak cerrahisi geçirmiş olan hastalarda seyrek olarak, SALOFALK®'ın aşırı hızlı bağırsak geçişinden dolayı feçeste çözünmeden atıldığı gözlenmiştir.

SALOFALK®, her tablette 48 mg (2.1 mmol) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Karşılıklı etkileşime ilişkin özel araştırmalar yapılmamıştır.

Mesalazin beraberinde azatiyoprin, 6-merkaptopürin ya da tioguanin ile tedavi görmekte olan hastalarda, azatiyoprinin, 6-merkaptopürinin ya da tioguaninin miyelosüpresif etkilerinde olası artış dikkate alınmalıdır.

Mesalazinin, varfarinin antikoagülan etkisini azaltmasına ilişkin zayıf kanıt vardır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

SALOFALK®'ın çocuklarda (6-18 yaş) etki yaptığına dair sadece sınırlı sayıda doküman vardır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SALOFALK®'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara herhangi bir etkisi veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) için kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

##### **Gebelik dönemi**

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, SALOFALK®'ın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

İzole tek bir vakada gebelik sırasında yüksek mesalazin dozunun uzun süreli uygulanması neticesinde (2 – 4 g/gün, oral) yeni doğan bebekte böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

Mesalazinin oral uygulaması ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

SALOFALK®, gebelik sırasında ancak beklenen faydanın potansiyel riskten fazla olması halinde uygulanmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Mesalazinin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SALOFALK® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SALOFALK® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

N-asetil-5 amino salisilik asit ve az miktarda mesalazin anne sütüne geçmektedir. Bebeklerde, diyare gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları göz ardı edilemez. Bebekte diyare gelişirse, tedaviye son verilmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımına herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıdaki sıklık verilerine göre yan etkiler değerlendirilmiştir:

Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ )

Yaygın: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Yaygın olmayan: ( $\geq 1/1000 - 1/100$ )

Seyrek: ( $\geq 1/10,000 - 1/1000$ )

Çok seyrek: ( $< 1/10,000$ ) (istisnai raporlar dahildir)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Bozulan kan sayımı (aplastik anemi, agranülositoz, pansitopeni, nötropeni, lökopeni, trombositopeni)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik egzantem, ilaç ateşi, lupus eritomatozus sendromu, pankolit gibi hipersensitivite reaksiyonları

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Periferik nöropati

#### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Miyokardit, perikardit

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Karın ağrısı, diyare, gaz, bulantı, kusma

Çok seyrek: Akut pankreatit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastanal hastalıklar**

Çok seyrek: Alerjik ve fibrotik akciğer reaksiyonları (dispne, öksürük, bronkospazm, alveolit, pulmoner eozinofili, akciğer infiltrasyonu, pnömoni)

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler (transaminazlarda ve kolestatik parametrelerinde artış), hepatit, kolestatik hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Alopesi (saç dökülmesi)

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji, artralji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: Akut ve kronik intersitisyel nefrit ve böbrek yetmezliğini içeren böbrek fonksiyon bozuklukları

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok seyrek: Oligospermi (geri dönüşümlü)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz üzerine renal veya hepatik toksisite göstermeyen seyrek veriler vardır. Özel bir antidotu yoktur, tedavi semptomatik ve destekleyicidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Aminosalisilik asit ve benzeri ajanlar

ATC Kodu: A07EC02

Anti-inflamatuvar etki mekanizması bilinmemektedir. İn vitro çalışmaların sonuçları lipoksijenaz inhibisyonunun etkili olabileceğini göstermektedir.

Bağırsak mukozasındaki prostaglandin içeriği üzerine etkisi de gösterilmiştir. Mesalazin (5-Aminosalisilik asit/5-ASA) ayrıca reaktif oksijen bileşenlerin radikal tutucusu olarak da etki göstermektedir.

Oral yol ile uygulanan mesalazin, bağırsakta lokal olarak etkilidir ve bağırsağın luminal bölümünün mukoza ve submukozasında başlıca lokal etki gösterir. Bu yüzden iltihaplı bağırsak bölgelerinde mesalazinin bulunması önemlidir. Mesalazin'in sistematik biyoyararlanım/plazma konsantrasyonları terapötik etkililik ile değil güvenlilik ile ilişkili bir faktördür. Bu kriterleri karşılamak amacıyla SALOFALK® tabletler Eudragit L ile kaplanmıştır; böylece mesalazinin salınımı pH-bağımlı olarak bağırsakta gerçekleşir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Mesalazin emilimi en yüksek oranda proksimal bağırsak bölgelerinde ve en düşük oranda da distal bağırsak bölgelerinde gerçekleşir.

SALOFALK®'tan mesalazin salınımı, yaklaşık 3-4 saatlik lag-fazından sonra başlar. Pik plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 5 saat sonra (ileoçekal bölge) ulaşılır ve kararlı durum koşulları altında 3x500 mg mesalazin/gün uygulamanın (3 x 2 SALOFALK®) ardından mesalazin için  $2.1 \pm 1.7$  mikrogram/mL ve N-Ac-5-ASA metaboliti için  $2.8 \pm 1.7$  mikrogram /mL'dir.

### Dağılım:

Hastalar üzerinde yapılan kombine bir farmakosintigrafik/farmakokinetik çalışma, SALOFALK®'ın yiyeceklerle birlikte alınması halinde (test öğünü) ileum bölgesinde yaklaşık 3-4 saat sonra çözüldüğünü göstermiştir. Ortalama mide boşalma süresi yaklaşık 3 saattir. Yaklaşık 7 saat sonra tabletler kolona ulaşır.

Probandlar üzerinde yapılan başka bir araştırmada duodeno-ileal geçiş süresi yaklaşık 3 saat olup, ileumdaki pik luminal 5-ASA konsantrasyonları tabletlerin test öğünüyle birlikte uygulanmasından 7-8 saat sonra ölçülmüştür. Mesalazin dozunun yaklaşık %75'i metabolize olmaksızın kolona ulaşmıştır.

### Biyotransformasyon:

Mesalazin, pre-sistemik olarak bağırsak mukozasında ve karaciğerde farmakolojik açıdan inaktif metaboliti olan N-asetil-5-aminosalisilik aside (N-Ac-5-ASA) dönüşür. Asetilasyon, hastanın asetilatör fenotipinden bağımsız olarak gerçekleşir. Bazı asetilasyon işlemi kalın bağırsak bakterileri tarafından oluşmaktadır. Mesalazinin %43'ü ve N-Ac-5-ASA'nın %78'i proteinlere bağlanır.

### Eliminasyon:

Mesalazin ve metaboliti olan N-Ac-5-ASA feçes (asıl kısmı), renal (miktarı, uygulama şekline, farmasötik formuna ve mesalazinin salınma yoluna bağlı olarak %20 ve %50 arasında değişir) ve safra yoluyla (küçük kısmı) atılır. Böbreklerden atılımı esas olarak N-Ac-5-ASA şeklindedir. Ağız yoluyla toplam alınan mesalazin dozunun yaklaşık olarak %1'i, temelde N-Ac-5-ASA şeklinde anne sütüne geçer.

Çoklu doz alımında (2 gün boyunca 3 x 1 SALOFALK®; 3. günde 1 enterik tablet = araştırma günü), 24 saat boyunca mesalazin ve N-Ac-5-ASA'nın toplam böbrek eliminasyon hızı yaklaşık %60'tur. Oral yol ile uygulandığında, metabolize olmayan mesalazin kısmı yaklaşık %10'dur.

SALOFALK® ile uzun süreli tedavide ve günde 3 kere 500 mg mesalazin (kararlı durum koşulları) ile tedavide mesalazin ve N-Ac-5-ASA'nın böbrekten toplam atılım oranları, yaklaşık %55'tir (son uygulamadan sonra 24 saatlik değer). Metabolize olmamış mesalazin oranı yaklaşık %5'tir. Günde 3 kez 500 mg mesalazin dozda eliminasyon yarılanma süresi 0,7-2,4 saattir (ortalama değer  $1,4 \pm 0,6$  saat).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Konvansiyonel olarak yapılan güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenite (sıçanlarda) ve üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen prelinik veriler, insanlar için özellikli bir tehlike göstermemiştir.

Toksisite çalışmalarında, mesalazinin oral olarak yüksek dozda tekrarlı uygulanmasından sonra böbrek toksisitesi (böbrek papiller nekrozu ve tüm nefron veya proksimal kıvrımlı tübüllerinin epitelyal hasarı) gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamı belirsizdir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum karbonat, susuz

Glisin

Povidon [K25]

Mikrokristalin selüloz

Kollidal silika susuz

Kalsiyum stearat

Hipromelloz [Hidroksi propil metil selüloz-HPMC]

Eudragit L 100 (Metakrilik asit metil metakrilat kopolimer (1: 1)) (relatif molar kütlesi: 135000),

Macrogol 6000,

Talk,

Titanyum dioksit (E171),

Sarı demir oksit (E172),

Eudragit E (Bazik bütillenmiş metakrilat kopolimer) (relatif molar kütlesi: 150000),

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

100 tabletlik PVC/PVDC/Alüminyum folyo blisterde ambalajlanmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.



## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ AŞ.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No: 4  
34418 Kağıthane / İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

91/14

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.05.1992  
Ruhsat yenileme tarihi: 20.07.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**