

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALOFALK® 250 mg enterik tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Mesalazin.....250 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat susuz.....110 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Ülseratif kolit akut ataklarının tedavisi ve tekrarının önlenmesinde
- Crohn hastalığının akut ataklarının tedavisinde

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Yetişkinler:

Kronik iltihabi bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit) için SALOFALK® 250 mg ve Salofalk® 500 mg enterik tabletler bulunmaktadır.

Önerilen doz günde 1,5 g mesalazini geçerse, Salofalk® 500 mg enterik tabletin 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 g	1,5 g
SALOFALK®	3 x 2 ila 3 x 6	3 x 2 ila 3 x 4	3 x 2

Hem akut ataklar esnasında hem idame tedavisinde istenilen terapötik etkiyi sağlamak için SALOFALK® düzenli ve tutarlı olarak kullanılmalıdır.

Kullanım süresi hekim tarafından belirlenir.

Ülseratif kolitte remisyonun idamesi için doz genellikle günde 1,5 g mesalazin (vücut ağırlığı 40 kg'ın üzerinde olan yetişkinler ve adolesanlar) ve 0,75 g mesalazin/gün'e (çocuklar/ergenler) düşürülebilir.

**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:**

Çocuklarda (6–18 yaş) bir etki için sınırlı sayıda doküman vardır.

6 yaş ve üzerindeki çocuklar:

Aktif hastalık:

Bireysel olarak belirlenmek üzere, başlangıç olarak 30-50 mg/kg/gün dozu bölünerek verilmelidir. Maksimum doz 75 mg/kg/gün'dür. Toplam doz, maksimum yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Ülseratif kolitin idame tedavisi:

Bireysel olarak belirlenmek üzere, başlangıç olarak 15-30 mg/kg/gün dozu bölünerek verilmelidir. Toplam doz, tavsiye edilen yetişkin dozunu aşmamalıdır.

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

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

SALOFALK® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye, salisilatlarla ya da 6.1 bölümünde listelenen diğer bileşenlere karşı bilinen duyarlılığı olanlarda
- Şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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.

Mesalazin kullanımı ile %100 mesalazin içerikli taşlar içeren nefrolitiazis vakaları rapor edilmiştir. Tedavi sırasında yeterli sıvı alımının sağlanması önerilir.

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

#### Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar

Mesalazin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi gibi ciddi cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomlarının ilk ortaya çıkmasında mesalazin tedavisi kesilmelidir.

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 çözünmeden feçeste atıldığı gözlenmiştir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 48 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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

Mesalazinin, varfarinin antikoagulan etkinliğini azalttığına ilişkin zayıf kanıt vardır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

##### 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

SALOFALK®'ın gebe kadınlardaki kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, SALOFALK®'ın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bugüne kadar başka herhangi bir ilgili epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hamilelik sırasında yüksek dozda mesalazinin (2-4 g, oral) uzun süreli kullanımından sonra yenidoğanda böbrek yetmezliği şeklinde tek bir vaka bildirilmiştir.

Hayvanlar üzerinde oral mesalazin ile yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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

##### Laktasyon dönemi

N-asetil-5-aminosalisilik asit ve daha az miktarda mesalazin anne sütüne geçmektedir. Mesalazinin kadınlarda emzirme dönemine etkisi ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Bebeklerde, diyare gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları gözardı edilemez. Bu nedenle SALOFALK® emzirme sırasında ancak beklenen faydanın potansiyel riskten fazla olması halinde uygulanmalıdır. Bebekte diyare gelişirse, emzirme kesilmelidir.

##### 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 ya da ihmal edilebilir derecede etki görülmüştür.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

**Mesalazin uygulamasının ardından aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir:**

Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ );

Yaygın: ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )

Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )

Seyrek: ( $\geq 1/10.000$  -  $1/1.000$ )

Çok seyrek: ( $< 1/10.000$ )

Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Kan sayımında değişiklik (aplastik anemi, agranülositoz, pansitopeni, nötropeni, lökopeni, trombositopeni)

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik ekzantem, ilaç ateşi, lupus eritematozus sendromu, pankolit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi

Çok seyrek: Periferik nöropati

**Kardiyak hastalıkları**

Seyrek: Miyokardit, perikardit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

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

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı, kusma, akut pankreatit

**Hepatobiliyer hastalıklar**

Seyrek: Kolestatik hepatit

Çok seyrek: Hepatit

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Seyrek: Fotosensitivite (Işığa duyarlılık)\*

Çok seyrek: Alopesi

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

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

Seyrek: Artralji

Çok seyrek: Miyalji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Nefrolitiazis (ilave bilgi için Bkz. Bölüm 4.4)

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok seyrek: Oligospermi (geri dönüşümlü)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Asteni, yorgunluk

### Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon parametrelerinde değişiklikler (transaminazlarda ve kolestaz parametrelerinde artış), pankreatik enzimlerde değişiklikler (artmış lipaz ve amilaz), yükselmiş eozinofil sayımı

Mesalazin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

### \*Fotosensitivite (Işığa duyarlılık)

Atopik dermatit (egzama) gibi önceden var olan cilt rahatsızlığı olan hastalarda daha ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir.

### şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımına ilişkin renal veya hepatik toksisiteyi göstermeyen seyrek veriler (örn. yüksek oral dozlarda mesalazin ile intihar girişimi) vardır. Spesifik bir antidotu yoktur, tedavisi semptomatik ve destekleyicidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İntestinal anti-inflamatuvar ajanlar; aminosalisilik asit ve benzeri ajanlar

ATC Kodu: A07EC02

### Etki mekanizması

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) reaktif oksijen bileşenlerin radikal tutucusu olarak da işlev görebilir.

### Farmakodinamik etkiler

Oral yol ile uygulanan mesalazin, bağırsak mukozasında lokal olarak etkilidir ve bağırsağın luminal bölümünün 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 mesalazin salınımı pH'ya bağlı 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 3 x 500 mg mesalazin/gün uygulamanın (3 x 2 SALOFALK® 250 mg) ardından mesalazin için  $2,1 \pm 1,7$  µg/ml ve N-Ac-5-ASA metaboliti için  $2,8 \pm 1,7$  µg/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 işlemleri 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 (büyük 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.

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).

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Yüksek oral dozlarda mesalazin ile tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında böbrek toksisitesi (renal papiller nekroz ve proksimal tübülde (pars convoluta) veya tüm nefronda epitel hasarı) görülmüştür. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

## **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.  
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**