

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOLİLET 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 500 mg sülfasalazin içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütü kaynaklı) 35 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarımsak-kahve renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen romatoid artritli hastaların tedavisinde,
- Ülseratif kolitin indüksiyon ve remisyon idame tedavisinde,
- Aktif Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

KOLİLET dozu hastanın tedaviye vereceği cevaba ve KOLİLET'e karşı toleransına göre ayarlanmalıdır.

Gece dozu arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir.

Daha önce KOLİLET kullanmamış hastalarda dozun birkaç hafta içinde kademeli olarak artırılması önerilir.

İltihaplı barsak hastalıklarında (Ülseratif Kolit) doz

Yetişkinler

Ağır atak: KOLİLET tabletler günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde steroidler ile birlikte kullanılır. Tabletlerin hızlı şekilde geçişi ilacın etkililiğini azaltır. Gece dozu arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir.

İlımlı atak: Günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde steroidler ile kombine veya tek başına kullanılır.

İdame tedavisi: Ülseratif kolitte nükslerin önlenmesi amacıyla uygulanmasında önerilen doz günde 2-3 defa 2 tablettir. Yan etkiler görülmediği sürece bu dozla idame tedavisine devam edilmelidir. Doz yeterli olmadığı takdirde günde 3-4 defa 2-4 tablete çıkarılmalıdır.

Çocuklar

Doz vücut ağırlığı oranında hesaplanır.

Akut atak veya nüks etme: Her 24 saatte 40- 60mg/kg olacak şekilde 3-6 doza bölünerek

İdame dozajı: Her 24 saatte 20-30mg/kg olacak şekilde 4 doza bölünerek

Crohn hastalığında

KOLİLET ülseratif kolitlerin ataklarında kullanıldığı şekilde uygulanmalıdır.

Romatoid artrit

Uzun süre NSAİİ ile tedavi gören romatoid artritli hastalarda midede hassasiyet gözlenmektedir. Bu nedenle bu hastalığın tedavisinde enterik kaplı KOLİLET tabletler tavsiye edilmektedir.

Hasta günlük 1 tablet kullanımıyla tedaviye başlar, toleransa ve cevaba göre dozaj günde 4 defa 1 tablet olana kadar, her hafta günlük 1 tablet arttırılır. Etkinin başlangıcı yavaştır ve 6 hafta boyunca belirgin bir etki gözlenmez. ESR ve C-reaktif protein azalması ile beraberinde değişiklikte ilerleme gözlenir. NSAİİ ile KOLİLET eş zamanlı kullanılabilir.

Yetişkinlerde dozun aşağıdaki şemaya uygun olarak artırılması önerilir.

	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta ve sonrası
Sabah		1 tablet	1 tablet	2 tablet
Akşam	1 tablet	1 tablet	1 tablet	2 tablet

Deneyler klinik etkinin, tedavinin 6-10'uncu haftasında ortaya çıktığını göstermiştir. Uzun süreli tedavilerde KOLİLET etkililiğini ve güvenliliğini muhafaza eder.

Uygulama şekli:

KOLİLET, ağızdan alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Tabletler gün boyunca düzenli aralıklarla, yemeklerden sonra ve kırılmadan alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

KOLİLET kullanımında oluşacak muhtemel yararın, ilacın kullanımına bağlı risk oranından daha fazla olduğu durumlarda böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya kan bozuklarının görüldüğü hastalarda KOLİLET dikkatle kullanılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altında kullanımı yoktur

Sistemik juvenil romatoid artrit hastası çocuklarda kullanımı serum hastalığı benzeri reaksiyon verir. Bu hastalarda KOLİLET kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sülfasalazin ve metabolitleri, sülfonamidler, salisilatlar ve diğer NSAİİ' a karşı aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, iki yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir. Şiddetli alerji ve bronşiyal astım olgularında kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sülfasalazin tabletlere başlanmadan önce ve tedavinin ilk üç ayı boyunca iki haftada bir, diferansiyel beyaz hücre sayımı dahil tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Aynı testler, ikinci üç aylık dönem boyunca ayda bir kez ve sonrasında ise, üç ayda bir ve klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır. İdrar analizi ve böbrek fonksiyonu değerlendirmesi de, sülfasalazin tabletler ile tedavi boyunca periyodik olarak yapılmalıdır. Tedavinin takip eden döneminde ise, klinik olarak endike olan durumlarda hasta takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya kan diskrazisi olan hastalarda, hastanın klinik durumuna göre KOLİLET kullanımına karar verilmelidir.

KOLİLET tedavisi sırasında boğaz ağrısı, ateş, ciltte solukluk, purpura ya da sarılık gibi klinik bulguların görülmesi kemik iliği baskılanmasının, hemoliz ya da hepatotoksisitenin belirtisi olabilir. Bu durumda, kan testi sonuçları alınana kadar ilaç kesilmelidir.

Sülfasalazin kullanımıyla ilişkili olarak, eksofoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları çok seyrek bildirilmiştir. Hastalar, tedavinin erken döneminde bu olaylar açısından en yüksek risk altında gibi görünmektedir; olayların çoğunda başlangıç tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde gerçekleşmektedir. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi ile ortaya çıktığında sülfasalazin hemen sonlandırılmalıdır.

Eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü ilaç döküntüsü (DRESS) gibi ciddi, yaşamsal tehlikesi bulunan sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları, sülfasalazin dahil çeşitli ilaçlar kullanan hastalarda bildirilmiştir. Önemli şekilde, döküntünün belirgin olmamasına karşın ateş veya lenfadenopati gibi aşırı duyarlılığa ilişkin erken belirtilerin görülebileceği unutulmamalıdır. Bu tip belirti veya semptomların bulunması durumunda, hasta derhal değerlendirmeye alınmalıdır. Bu belirti veya semptomlar için alternatif bir etiyoloji belirlenemezse, sülfasalazin derhal sonlandırılmalıdır.

KOLİLET, folik asit emilimini ve metabolizasyonunu inhibe ettiği için folik asit eksikliği görülebilir. Folik asit eksikliğine bağlı olarak kan sayımında makrositoz ve pansitopeni gibi ciddi değişiklikler oluşabilir. Bu durum folik asit veya folinik asit (leucovorin) uygulanması ile düzeltilebilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda, KOLİLET hemolize neden olabileceği için, bu hastalar hemolitik anemi yönünden kontrol edilmelidir.

Böbrek hasarı durumunda, kristalüri ve taş oluşumunu önlemek amacıyla hasta uygun miktarda sıvı almalıdır.

Bazı durumlarda, KOLİLET tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla 2-3 ay içinde bu etkiler ortadan kalkar.

KOLİLET laktoz içerdiğinden dolayı, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KOLİLET ile birlikte kullanıldığında, digoksin Emiliminde azalma nedeniyle digoksinin serum seviyelerinin tedavi edici seviyelerin altında kaldığı bildirilmiştir.

Tiyopürin 6-merkaptopürin (veya ön ilacı olan azatiyoprin) ve oral sülfasalazinin birlikte kullanıldığı durumlarda, tiyopürin metiltransferaz enzimi inhibe edildiği için kemik iliği baskılanması ve lökopeni geliştiği bildirilmiştir.

Sülfonamidler bazı hipoglisemik ajanlar ile kimyasal olarak benzer özelliklere sahiptir. Sülfonamid kullanan hastalarda hipoglisemi gözlenmiştir. Eş zamanlı olarak sülfasalazin ve hipoglisemik ajanlar kullanan hastalar yakından takip edilmelidir.

Romatoid artritli hastalarda, sülfasalazin ve metotreksat birlikte kullanıldıklarında ilaçların farmakokinetik özelliklerinin değişmediği bilindiği halde, bulantı gibi gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir.

KOLİLET, metenamin ile etkileşime girebilir.

KOLİLET ile varfarinin birlikte kullanılması kanama riskini artırabilir.

KOLİLET; hamileliğin ilk birkaç haftasında sinir tüp bozukluklarını (örn. Spina Bifida) azaltmada kullanılan folat ile etkileşime girebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KOLİLET'in, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasının potansiyel yararı fetusa olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

KOLİLET'in, gebelerde maruziyetine ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetus üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Bununla birlikte, oral sülfasalazin folik asit absorpsiyonunu ve metabolizmasını inhibe ederek folik asit yetersizliğine neden olur. İlaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Gebelik sırasında sülfasalazine maruz kalan kadınların bebeklerinde nöral tüp hasarları olduğuna dair bildirimler mevcuttur ancak sülfasalazinin bu hasarlardaki rolü belirlenmemiştir. Bebeğe kernikterus da görülebilir.

Laktasyon dönemi

Sülfasalazin ve sülfapiridin, süte düşük miktarda geçer. Özellikle prematüre ya da glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bebeklerde dikkatli olunmalıdır. Sülfasalazin kullanmakta olan annelerin emzirdiği bebeklerde kanlı dışkı veya ishal bildirilmiştir. Bu sonucun bildirildiği vakalarda, annenin sülfasalazini bırakmasından sonra bebeklerde kanlı dışkı veya ishal ortadan kalkmıştır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KOLİLET tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KOLİLET tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bazı durumlarda, KOLİLET tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla 2-3 ay içinde bu etkiler ortadan kalkar.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOLİLET'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin yaklaşık %75'i tedaviyi takip eden ilk 3 ay içerisinde, %90'ı devam eden 6 ay içerisinde gözlenir. Bazı istenmeyen etkiler doza bağımlıdır ve semptomlar genellikle dozun azaltılmasıyla ortadan kalkar.

Sulfasalazin intestinal bakteriler tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilat parçalanır, bu nedenle sülfonamid veya salisilat bağımlı istenmeyen etkiler gözlenmesi muhtemeldir. Yavaş asetilatör hastalarda sülfapiridine bağlı istenmeyen etkiler daha çok gözlenir. En çok karşılaşılan istenmeyen etkiler bulantı, baş ağrısı, kızarıklık, iştah kaybı ve sıcaklık artışıdır.

KOLİLET tedavisinde görülebilen bazı yan etkiler, ülseratif kolit ve Crohn hastalığının belirtileriyle karıştırılabilir. Bu nedenle, kesin bir ayırım yapmak güçtür.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni,

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, hemolitik anemi, makrositoz, aplastik anemi, Heinz body anemisi, hipoprotrombinemi, lenfadenopati, makrositoz, megaloblastik anemi, methemoglobinemi, nötropeni, pansitopeni

Başıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anaflaksi, polyarteritis nodosa, serum hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Depresyon Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, tat alma bozuklukları

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar

Bilinmiyor: Periferik nöropati, aseptik menenjit, ensefalopati, ataksi, koku bozuklukları

Göz hastalıkları:

Yaygın: Konjunktival ve skleral enjeksiyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Alerjik miyokardit, siyanoz, perikardit

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Vaskülit

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Fibröz alveolit, eozinofilik infiltrasyon, interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrik sorunlar, mide bulantısı Yaygın: Karın ağrısı, diyare, kusma, stomatit

Yaygın olmayan: Pankreatit, ülseratif kolitin alevlenmesi, parotit

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, fulminant hepatit, hepatit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Prurit

Yaygın olmayan: Alopesi, ürtiker

Bilinmiyor: Epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç döküntüsü, eritem, eksantem, ekfoliyatif dermatit, periorbital ödem, fotosensivite, Stevens-Johnson sendromu, liken planus, toksik püstüloiderma.

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Bilinmiyor: Sistemik lupus erythematosus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri

Bilinmiyor: Nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, kristalüri*, hematüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Yüzde ödem

Bilinmiyor: Deri ve vücut sıvılarının sarılaşması

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü oligospermi

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Bilinmiyor: Oto-antikörlerin indüksiyonu

*Daha fazla bilgi için Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozların üstünde kullanıldığında, bulantı ve kusma bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda böbrek yetmezliği olanlarda ciddi toksisite riski artmıştır. Aşırı doz tedavisi semptomlara yönelik destekleyici tedavidir.

Aşırı doz tedavisinde mide yıkanır, idrar alkali yapılır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda sıvı verilir. Anüri durumunda sıvı ve tuz kısıtlamasına gidilerek uygun tedavi yapılır.

Aşırı duyarlık reaksiyonları antihistaminiklerle kontrol edilebilir, gerekirse kortikosteroid uygulanır. Hastalar methemoglobinemi veya sülfahemoglobinemi açısından takip edilmelidir. Bu durumlar gelişirse uygun şekilde tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antienflamatuar ajanlar

ATC kodu: A07EC01

Salisilazosülfapiridin (sülfasalazin), sülfapiridin ve salisilik asidin bir asit-azo bileşimidir. İltihaplı barsak hastalıkları ve aktif romatoid artrit tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması

Salisilazosülfapiridin ve metabolitlerinin antienflamatuvar, immunosupresif ve antibakteriyel etkileri vardır. Bağı dokusuna karşı karakteristik ve spesifik bir afinitesinin bulunması nedeniyle subepitelyal doku değişimi ile birlikte olan ülseratif kolitin tedavisinde seçkin bir ilaçtır.

Uygulamadan sonra dozun yaklaşık %90'ı kolona ulaşır, burada bakteri tarafından sülfapiridine (SP) ve mesalazine (ME) parçalanır. Bunlar aktif metabolitlerdir. Bakteri tarafından parçalanmamış sülfasalazin (SASP) de çeşitli semptomlarda aktiftir. SP'nin çoğu absorbe edilir, hidrosilasyon veya glukuronidasyonu gerçekleştirilir; idrarda hem metobolize olmuş SP, hem de değişmemiş SP bulunur. Bir kısım ME geri emilir ve kolon duvarında asetillenir, böbrekten eliminasyonu genellikle AC-ME şeklindedir. SASP, safra ve idrar ile değişmeden atılır.

İlaç ve metabolitleri, immunomodulatuar ve antibakteriyel etkiler gösterirken, aynı zamanda arazidonik asit yolağı üzerine (özellikle lökotrienler) ve bazı enzimlerin aktivitesini değiştirerek etki gösterir. Kesin sonuç inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesinde klinik olarak azalmadır. Romatoid artrit hastalığında CRP seviyesinde ve inflamasyonun diğer indikatörlerinde belirgin düşüş 1-3 ay içerisinde gözlenir. ME'nin bu etkiden sorumlu olmadığı düşünülmektedir.

Gastrointestinal tahammülsüzlük nedeniyle ilacı düzenli bir biçimde kullanamayan hastalar için barsaklarda çözünen tablet formu geliştirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim: EN-tabletler ile yapılan çalışmalar, SASP tozun eşdeğer bir dozuna kıyasla temel parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılıklar göstermemektedir ve aşağıda sunulan değerler, normal tabletlerden elde edilmiştir. Barsak hastalığında sülfasalazin kullanımı açısından, ADR insidansı ile ilgili olanlar dışında sistemik düzeylerin önem taşıdığına dair bir kanıt elde edilmemiştir. Burada, yaklaşık 50 µg/mL'nin üzerindeki SP düzeyleri, özellikle yavaş asetilatörlerde belirgin bir ADRS riskiyle ilişkilidir.

Dağılım: Sülfasalazin oral yoldan 2 g dozda verildiğinde plazma doruk konsantrasyonlarına 1.5-6 saat içinde ulaşır ve konsantrasyon düzeyi ortalama 14 µg/mL kadardır. Oral yoldan verildiğinde sülfapiridin serum doruk konsantrasyonları 6-24 saat içinde görülür ve ortalama serum konsantrasyonu 21 µg/mL kadardır. Ülseratif kolitli hastalarda 5 aminosalisilik asit serum konsantrasyonları 0-4 µg/ml arasında değişir.

Biyotransformasyon: 3 g'lik tek oral doz şeklinde verilen SASP ile ilgili olarak; SASP'nin doruk serum düzeyleri 3-5 saatte elde edilmiştir, eliminasyon yarılanma ömrü 5.7±0.7 saat, etki görülene kadar geçen süre 1.5 saat olarak bulunmuştur. İdame tedavisi sırasında SASP'nin renal klirensi 7,3±1,7 mL/dakika olmuştur, bu değerler SP için 9.9±1.9 ve AC-ME için 100±20 olmuştur. Serbest SP plazmada ilk olarak, tek doz uygulamasından 4.3 saat

sonra ortaya çıkmış ve absorpsiyon yarılanma ömrü 2,7 saat olmuştur. Eliminasyon yarılanma ömrü 18 saat olarak hesaplanmıştır.

Eliminasyon: Mesalazinin dönüşümünde, idrarda yalnızca AC-ME (serbest ME değil) gösterilebilmiştir; asetilasyon muhtemelen, büyük ölçüde kolon mukozasında sağlanmıştır. 3 g SASP dozundan sonra, etki görülene kadar geçen süre $6,1 \pm 2,3$ saat olmuştur ve plazma düzeylerinde toplam ME $2 \mu\text{g/mL}$ 'den düşük bulunmuştur. İdrarla atılma yarılanma ömrü $6,0 \pm 3,1$ saat olmuş ve bu değerler temelinde absorpsiyon yarılanma ömrü $3,0 \pm 1,5$ saat bulunmuştur. GFH'ye karşılık gelen renal klirens sabiti 125 mL/dakika olarak hesaplanmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Erkek ve dişi sıçanlar ve fareler üzerinde 337.5 mg/kg dozunda sülfasalazin ile yapılan karsinojenik etki araştırmasında, erkek sıçanlarda mesane transizyonel hücre papillom insidansında artış görülmüştür. Bu tümörlerin ilacın direkt genotoksik etkisi ile değil de, idrarda taş oluşması sonucu mekanik etki ile olduğu düşünülmektedir. Farelerde, hepatoselüler adenom ve karsinom insidansında artış gözlenmiştir. Bu etki araştırılınca, sülfasalazinin türe özgü bir etkisi olduğu anlaşılmıştır.

Mutajenite

Ames testinde ve fare lenfoma hücre testinde mutajenik etki saptanmamıştır. Bununla birlikte, fare ve sıçan kemik iliği mikronükleus testinde çok düşük oranda mutajenik yanıt görülmüştür. Sülfasalazinin kardeş kromatid değişikliklerini veya kromozom bozukluklarını Çin hamsteri ovaryum hücrelerinde indüklediği görülmüştür ve in vivo fare kemik iliği kromozomal bozukluk testleri negatiftir. Fakat, sülfasalazinin sıçan ve fare mikronükleus testlerinde ve insan lenfosit kardeş kromatid değişiklikleri, kromozomal bozukluk, mikronükleus testlerinde pozitif veya şüpheli mutajenik yanıt göstermiştir. Sülfasalazinin kromozomal hasarı indüklemesinin nedeni olarak folik asit seviyelerindeki azalma olduğu düşünülmektedir.

Reproduktif toksisite

Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan araştırmalarda fertilité azalması gözlenmiştir.

Sıçan ve tavşanlarda insanlarda kullanılan dozun 6 katına kadar olan dozlarda, dişilerde fertilité azalması ya da fetus üzerinde herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklı)

Amidon

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 30 tablet içeren plastik şişelerde kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş
80670 Maslak-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

122/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.1975

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ