

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALAZOPYRİN® 500 mg enterik tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her enterik tablet 500 mg salisilazosülfapiridin (sülfasalazin) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Barsakta çözünen tablet

Sarı-turuncu renkte, elips şeklinde, konveks, enterik kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Steroid olmayan antiinflamatuvar 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:

SALAZOPYRİN dozu hastalığın şiddetine ve hastanın SALAZOPYRİN'e karşı toleransına göre aşağıdaki şekilde ayarlanmalıdır.

İltihaplı barsak hastalığı (Ülseratif Kolit)

Yetişkinler

Ağır atak: SALAZOPYRİN tabletler günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde optimum tedavinin bir parçası olarak steroidler ile birlikte kullanılabilir. Tabletlerin hızlı şekilde geçişi ilacın etkililiğini azaltabilir. Gece dozları arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir.

Orta şiddetli atak: Günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde steroidler ile birlikte kullanılabilir.

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

İdame tedavisi: İyileşmenin başlamasıyla dozu kademeli olarak günde 4 tablete düşürün. İlacın akut ataktan birkaç yıl sonra bırakılması bile nüks riskinde 4 kat bir artış ile bağlantılı olduğundan, bu dozlama süresiz olarak devam ettirilmelidir.



Çocuklar

Doz vücut ağırlığı oranında hesaplanır.

Akut atak veya nüks etme: Günde 40-60mg/kg

İdame dozajı: Günde 20-30mg/kg

Crohn hastalığı

Aktif Crohn hastalığında SALAZOPYRİN ülseratif kolit ataklarında kullanıldığı şekilde uygulanmalıdır.

Romatoid artrit

Uzun süre NSAİİ ile tedavi gören romatoid artritli hastalarda midede hassasiyet gözlenebilir. Bu nedenle bu hastalığın tedavisinde enterik kaplı SALAZOPYRİN tabletler aşağıdaki şekilde tavsiye edilmektedir:

Hasta günlük 1 tablet kullanımıyla tedaviye başlamalı, toleransa ve cevaba göre dozaj günde 4 defa veya 2-3 defa 1 tablet olana kadar, her hafta günlük 1 tablet arttırılır. Etkinin başlangıcı yavaştır ve 6 hafta boyunca belirgin bir etki gözlenmeyebilir. ESR ve C-reaktif protein azalması eklem hareketliliğindeki iyileşmeye eşlik etmelidir. NSAİİ'ler ile SALAZOPYRİN eş zamanlı kullanılabilir.

Uygulama şekli

SALAZOPYRİN, bir bardak su ile bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler ezilmemeli, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir. Tabletler tercihen yemeklerden sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Muhtemel yararın, ilacın kullanımına bağlı riskten daha fazla olduğu durumlar dışında; böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları olan hastalarda SALAZOPYRİN kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altında kullanımı yoktur

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

Geriatrik popülasyon:

Dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sülfasalazin ve metabolitleri, sülfonamidler ve salisilatlarla karşı aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, iki yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.



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. SALAZOPYRİN 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 (bkz. Bölüm 4.4 “Laboratuvar testleriyle etkileşim”).

SALAZOPYRİN, potansiyel yararı riskinden fazla olmadıkça karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya kan diskrazisi olan hastalara verilmemelidir.

Ciddi alerjisi veya bronşiyal astımı olan hastalarda SALAZOPYRİN dikkatli kullanılmalıdır.

SALAZOPYRİN kullanımıyla ilişkili olarak çok nadiren ve bazıları ölümcül olabilen, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir. Hastaların en çok tedavi seyrinin başlarında bu olaylarla ilgili risk altında olduğu görülmektedir. Olguların çoğunda reaksiyon başlangıcı tedavinin ilk ayında meydana gelmektedir. Deri döküntüsü, mukoza lezyonları veya başka her türlü aşırı duyarlılık belirtisi ilk ortaya çıktığında SALAZOPYRİN kullanımı kesilmelidir.

SALAZOPYRİN dahil çeşitli ilaçları kullanan hastalarda, eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç döküntüsü (DRESS sendromu) gibi ciddi, hayati tehdit oluşturan, sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Döküntü belirgin olmasa bile ateş veya lenfadenopati gibi aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin meydana gelebileceğini belirtmek önemlidir. Bu tip belirti veya semptomlar varsa hasta derhal değerlendirilmelidir.

Belirti veya semptomlar için alternatif bir etiyoloji belirlenemezse SALAZOPYRİN kullanımı kesilmelidir.

Çocuklarda eşlik eden sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit hastalığıyla kullanımı serum hastalığı benzeri reaksiyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenle bu hastalarda sülfasalazin önerilmez.

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

SALAZOPYRİN, folik asit emilimini ve metabolizasyonunu inhibe ettiği için folik asit eksikliği görülebilir (bkz. Bölüm 4.6). Folik asit eksikliğine bağlı olarak kan sayımında makrositoz ve pansitopeni gibi ciddi değişiklikler oluşabilir. Bu durum folik asit veya folinik asit (lökovorin) uygulanması ile düzeltilebilir.



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

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

Laboratuvar testleriyle etkileşim

Sülfasalazin veya metaboliti olan mezalamin/ mesalazine maruz kalan hastalarda yalancı pozitif test sonucuna neden olan üriner normetanefrinin sıvı kromatografisi ile yapılan ölçümlerle olası etkileşimler raporlanmıştır.

Sülfasalazin veya metabolitleri özellikle 340 nm'de ultraviyole absorpsiyon ile etkileşebilir ve bu dalga boyu civarındaki ultraviyole absorpsiyon ölçmek için NAD(H) veya NADP(H) kullanan bazı laboratuvar tahlilleri ile etkileşime girebilir. Bu tahlillere örnek olarak üre, amonyak, LDH, α -HBDH ve glukoz verilebilir. Sülfasalazin tedavisi yüksek dozlarda verildiğinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz/beyin (CK-MB), glutamat dehidrojenaz (GLDH) veya tiroksin ile de etkileşim gösterebilir. Kullanılan yöntem için laboratuvara danışılmalıdır. Sülfasalazin alan hastalarda bu laboratuvar sonuçlarının yorumlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Sonuçlar klinik bulgularla bağlantılı olarak yorumlanmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SALAZOPYRİN ile birlikte kullanıldığında, digoksin emiliminde azalma nedeniyle digoksinin serum seviyelerinin tedavi edici seviyelerin altında kaldığı 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. 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.

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

SALAZOPYRİN, metenamin ile etkileşime girebilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.



Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, fetüse zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir. Oral sülfasalazin folik asit absorpsiyonunu ve metabolizmasını inhibe eder ve folik asit yetersizliğine neden olabilir. Gebelik sırasında sülfasalazine maruz kalan kadınların bebeklerinde sinir tüp bozuklukları olduğuna dair bildirimler mevcut olsa da sülfasalazinin bu hasarlardaki rolü belirlenmemiştir. Oluşabilecek zararlar tamamen göz ardı edilemeyeceğinden, sülfasalazin hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sülfasalazin ve sülfapiridin, süte düşük miktarda geçer. Bu ilacı alırken hastalar emzirmekten kaçınmalıdır.

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.

Üreme yeteneği/fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

SALAZOPYRİN'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.

Sülfasalazin 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.



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

Bağışıklık 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: Aseptik menenjit, ataksi, ensefalopati, periferik nöropati, koku bozuklukları

Göz hastalıkları:

Yaygın: Konjunktival ve skleral enjeksiyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Kulak çınlaması

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Allerjik miyokardit, siyanoz, perikardit

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Vaskülit



Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Ülseratif kolitin alevlenmesi, pankreatit, parotit

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, fulminant hepatit, hepatit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Prurit

Yaygın olmayan: Alopesi, ürtiker

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

Kas iskelet bozuklukları, 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.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü oligospermi*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Yüzde ödem

Bilinmiyor: Deri ve vücut sıvılarının sarılaşması

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'ne (TÜFAM) 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

Aşırı duyarlılık söz konusu değilse ilacın oral toksisitesi düşük akut duyarlılık seviyesindedir. Spesifik bir antidotu yoktur ve destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antienflamatuar ajanlar

ATC kodu: A07EC01

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

Etki mekanizması

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, hidroksilasyon 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 araşidonik asit yolağı üzerine ve bazı enzimlerin aktivitesini değiştirerek etki gösterir. Kesin sonuç inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesinde klinik olarak azalmaz. Romatoid artrit hastalığında CRP seviyesinde ve inflamasyonun diğer indikatörlerinde belirgin düşüş 1-3 ay içerisinde gözlenir. ME'nin bu etkiden sorumlu olmadığı düşünülmektedir.

Radyografik çalışmalar erken hastalarda iki yıldan uzun sürede plasebo veya hidrosiklorokine kıyasla progresyonda (larsen veya sharp skoru) azalma göstermiştir. İlacın kullanımına son verildiği durumda fayda görülmeye devam etmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Enterik 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 SALAZOPYRİN kullanımını açısından, advers reaksiyon insidansı ile ilgili olanlar dışında sistemik düzeylerin önem taşıdığına dair bir kanıt elde edilmemiştir. Burada, yaklaşık 50 mcg/mL'nin üzerindeki salazopirin düzeyleri, özellikle yavaş asetilatörlerde belirgin bir advers reaksiyon riskiyle ilişkilidir.

Emilim

9 sağlıklı erkeğe 1 g sülfasalazinin oral yoldan uygulanmasını takiben, bir sülfasalazin dozunun %15'inden azı ana ilaç olarak emilmiştir. Sağlıklı deneklerde, uygulamadan sonraki 90 dakika içerisinde saptanabilir sülfasalazin serum konsantrasyonları gözlemlenmiştir.



Maksimum sülfasalazin konsantrasyonlarına, yutulduktan sonraki 3 ile 12 saat içerisinde ulaşılmış ve ortalama doruk konsantrasyonu (6 µg/mL) 6 saatte meydana gelmiştir. Karşılaştırıldığında hem salazopirin hem de 5-aminosalisilik asitin doruk plazma seviyeleri, uygulamadan yaklaşık 10 saat sonra ortaya çıkmıştır. Doruk seviyeye ulaşmak için daha uzun süre geçmiş olması, bakteri aracılı metabolizmanın meydana geldiği bağırsağın alt kısmına gastrointestinal geçişin göstergesidir. Salazopirin kolondan iyi emildiği görülmüştür ve tahmini biyoyararlanımı %60'tır. Aynı çalışmada, 5-aminosalisilik asit, %10 ile %30 arasında bir tahmini biyoyararlanım ile gastrointestinal sistemden çok daha az iyi emilmiştir.

Dağılım

İntravenöz enjeksiyonun ardından, sülfasalazin için hesaplanan dağılım hacmi (V_{dss}) 7,5 ± 1,6 L'dir. Sülfasalazin, albümine yüksek oranda bağlanırken (>%99,3), SP albümine yalnızca yaklaşık %70 oranında bağlanır. SALAZOPYRİN'in başlıca metaboliti olan asetilsülfapiridin (AcSP), plazma proteinlerine yaklaşık olarak %90 oranında bağlanır.

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±2,3 saat olmuştur ve plazma düzeylerinde toplam ME 2 mcg/mL'den düşük bulunmuştur. İdrarla atılma yarılanma ömrü 6,0±3,1 saat olmuş ve bu değerler temelinde absorpsiyon yarılanma ömrü 3,0±1,5 saat bulunmuştur. GFH'ye karşılık gelen renal klirens sabiti 125 mL/dakika olarak hesaplanmıştır.

Romatoid artrit ile ilgili olarak üstte yer alan veriler haricinde herhangi bir farklılık gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık karsinogenesis çalışmaları sülfasalazin bazı karsinogenesis kanıtları göstermiştir. Sıçanlarda, mesane ve böbrekte transizyonel hücre papillom insidansında küçük bir artış olmuştur. 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. Hepatoselüler neoplazi indüksiyon mekanizması araştırılmış ve sülfasalazinin insanlarla ilgili olmayan, türe özgü bir etkisi olduğu anlaşılmıştır.

Sülfasalazin, HPRT genindeki bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) veya L51784 fare lenfoma hücre testinde mutajenite göstermemiştir. Sülfasalazinin kardeş kromatid değişikliklerini veya kromozom bozukluklarını Çin hamsteri ovaryum hücrelerinde



indüklediği görülmüştür ve *in vivo* fare kemik iliği kromozomal bozukluk testleri negatiftir. Fakat, sülfasalazin 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 doğrudan genotoksik bir mekanizmadan ziyade folik asit seviyelerindeki düzensizlik olduğu düşünülmektedir.

Klinik dışı çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak, sülfasalazinin insanlar için karsinojenik risk oluşturmadığı düşünülmektedir. Sülfasalazin kullanımı, insan epidemiyolojisi çalışmalarında neoplazi gelişimi ile ilişkili değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet kısmı

Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Prejelatinize nişasta

Kaplama kısmı

Selüloz asetat fitalat
Propilen glikol
Karnauba mumu
Aseton*
Alkol (%95)*
* Bitmiş üründe bulunmaz.

6.2 Geçimsizlikler

Uzun süre kullanılabilen bazı yumuşak kontak lensler tedavi sırasında kalıcı olarak kirlenebilir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alu blister ambalaj
50 tablet içeren blister ambalaj

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

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

223/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28/01/2010

Ruhsat yenileme tarihi: 28/01/2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ