

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALMİDEN® 500 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mesalazin 500 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum karbonat susuz 80 mg

Kroskarmelloz sodyum 32 mg

Sodyum lauril sülfat 0,7 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Sarı, iki tarafı düz, bikonveks, enterik kaplı oval tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SALMİDEN;

- Ülseratif kolitin akut ataklarının tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde,
- Crohn hastalığının akut ataklarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve yaşlılar:

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

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit	
	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
SALMİDEN 500 mg tabletler	3 x 1 ila 3 x 3	3 x 1 ila 3 x 2	3 x 1

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

Ülseratif kolitin akut ataklarının tedavisi genellikle 8 hafta sürer. 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:

SALMİDEN 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 vücut ağırlığı/gün dozu bölünerek verilmelidir. Maksimum doz 75 mg/kg vücut ağırlığı/gün'dür. Toplam doz, maksimum yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Ülseratif kolitin idame tedavisi:

Bireysel olarak belirlenmek üzere, başlangıç olarak 15-30 mg/kg vücut ağırlığı/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.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, salisilatlarla ya da 6.1 bölümünde listelenen diğer bileşenlere karşı bilinen duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyonu bozukluklarında kontrendikedir.

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 parametreleri 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. Ek semptomlar ortaya çıkarsa, bu testler 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. Bu durumda, SALMİDEN derhal kesilmelidir.

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

Mesalazin, sodyum hipoklorit ağartıcı ile temas ettikten sonra kırmızı-kahverengi idrar rengine neden olabilir (örneğin, bazı ağartıcılarda bulunan sodyum hipoklorit ile temizlenen tuvaletlerde).

Mesalazin ile çok nadir olarak ciddi kan diskrazileri bildirilmiştir. Hastalarda açıklanamayan kanamalar, morarmalar, purpura, anemi, ateş veya faringolaringeal ağrı varsa hematolojik incelemeler yapılmalıdır. SALMİDEN, şüpheli veya doğrulanmış kan diskrazisi durumunda kesilmelidir.

Mesalazin tarafından indüklenen kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları (miyokardit ve perikardit) nadiren bildirilmiştir. Bu durumda SALMİDEN derhal kesilmelidir.

Özellikle astım olmak üzere akciğer hastalığı olan hastalar SALMİDEN tedavisi sırasında çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar

Mesalazin tedavisi ile ilişkili olarak eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu dahil (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. .

Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi gibi ciddi cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları görüldüğü anda mesalazin tedavisi kesilmelidir.

Sülfasalazin içeren ilaçlarla yan etki görülme öyküsü olan hastalar, SALMİDEN tedavisine başlanıldığında yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. SALMİDEN 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, mesalazinin aşırı hızlı bağırsak geçişinden dolayı çözünmeden feçeste atıldığı gözlenmiştir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1,51 mmol (34,72 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 miyelosüpresif etkilerinde olası artış dikkate alınmalıdır.

Mesalazinin, varfarinin antikoagülan etkililiğini azalttığına ilişkin zayıf kanıtlar vardır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi:

Mesalazinin gebe kadınlardaki kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, mesalazinin 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.

SALMİDEN, 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 göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SALMİDEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SALMİDEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. 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 veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık verilerine göre yan etkiler değerlendirilmiştir:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Sersemlik

Çok seyrek: Periferik nöropati

Kardiyak hastalıklar

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, gaz, bulantı kusma, akut pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Kolestatik hepatit

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Seyrek: Işığa duyarlılık*

Çok seyrek: Alopesi

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN)

*Işığa duyarlılık

Atopik dermatit ve atopik egzama gibi önceden var olan cilt rahatsızlığı olan hastalarda daha ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir.

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 bk. 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 eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim sistemi ve metabolizma; antidiyareik, intestinal anti-inflamatuvar/antiinfektif ajanlar; intestinal anti-inflamatuvar ajanlar; aminosalisilik asit ve benzeri ajanlar

ATC kodu: A07EC02

Etki mekanizması

Anti-inflamatuvar etki mekanizması bilinmemektedir. *In-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. Mesalazinin sistematik biyoyararlanım/plazma konsantrasyonları, terapötik etkililik ile değil güvenlik ile ilişkili bir faktördür. Bu kriterleri karşılamak amacıyla SALMİDEN tabletler Eudragit L ile kaplanmıştır; böylece mesalazin salınımı pH'ya bağlı olarak bağırsakta gerçekleşir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

SALMİDEN'den 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 ardından mesalazin için $3,0 \pm 1,6$ mikrogram/mL ve N-Ac-5-ASA metaboliti için $3,4 \pm 1,6$ mikrogram/mL'dir.

Dağılım:

Aç karnına hastalar üzerinde yapılan kombine bir farmakosintigrafik/farmakokinetik çalışma, Mesalazinin yaklaşık 3-4 saat içinde ileoçekal bölgesine ve 4-5 saat içinde de asendan kolona ulaştığını göstermiştir. Kolonda, toplam geçiş süresi 17 saat civarındadır.

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.

Çoklu doz alımında (2 gün boyunca 3x1 SALMİDEN; 3. günde 1 gastro-dirençli tablet=araştırma günü), 24 saat boyunca mesalazin ve N-Ac-5-ASA'nın toplam böbrek eliminasyon hızı yaklaşık %60'tır. Oral yol ile uygulandığında, metabolize olmayan mesalazin kısmı yaklaşık %10'dur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel olarak yapılan güvenlik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenite (sıçanlarda) ve üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen preklinik 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

Mikrokristalin selüloz
Sodyum karbonat susuz
Kolloidal susuz silika
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K30
Magnezyum stearat
Eudrogit E100
Polietilen glikol
Talk
Titanyum dioksit
Sodyum lauril sülfat
Hidroksipropil metil selüloz
Eudragit L 100
Trietil sitrat
Sarı demir oksit

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

Kutuda, 100 tabletlik PVC/PE/PVDC-Al folyo blisterde ambalajlarda ve kullanma talimatı ile sunulmaktadır.

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

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/882

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ