

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERALAZİN 4 g / 100 mL Rektal Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mesalazin (5-aminosalisilik asit) 4 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enema (rektal süspansiyon).

Karakteristik kokulu, kahverengimsi renkte süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Enemalar, ülseratif kolitte, proktit, proktosigmoidit ve sol taraflı kolitin tedavisinde kullanılır. Daha ciddi yaygın hastalıkta ve yalnız oral tedaviye yavaş cevap veren vakalarda enema tabletle birlikte kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Rektal yol ile uygulanır.

Enema formu sadece rektal uygulama içindir, yutulmamalıdır.

Proktit, proktosigmoidit ve sol taraflı kolitte düzelme sağlanması için yetişkinlerde günlük doz 4 g/100 mL olup, gece defekasyondan sonra uygulanır.

Uygulama şekli:

Enema uygulanmadan önce, plastik şişe vücut ısısına gelmesi için 10 dakika kadar hafif sıcak suya tutularak ısıtılmalıdır. Uygulamadan önce plastik şişe iyice çalkalanmalıdır.

Kullanıma hazırlamak için şişenin kapağı çıkarılıp, aplikatörün takılması gerekir. Aplikatörün ucu vazelinlenebilir. Uygulama için, hasta vücudunun sol yan tarafı üzerine uzanmalı, sol bacağı uzatıp, sağ bacağı karnına doğru çekerek bükmelidir. Bu pozisyonda iken aplikatör rektuma yerleştirilir ve şişe yavaşça sıkılarak içeriğin rektuma akışı sağlanır. Daha sonra şişe sıkılmaya devam edilirken aplikatör rektumdan çıkarılır. Hastanın uygulama pozisyonunu bozmadan 5-10 dakika boyunca beklemesi ve sonrasında aynı pozisyonda sağ tarafa dönüp 5-10 dakika daha beklemesi önerilir. Mümkünse uygulamadan sonra sabaha kadar hastanın defekasyondan kaçınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda VERALAZİN kullanırken hastaların yakın takibi önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlı olduğundan kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

İleri derecede renal yetmezlik olmadığı sürece yaşlılarda normal erişkin dozu kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Mesalazine ya da içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Salisilatlarla karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan hastalarda,
- Böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk hastalarda (GFH dakikada 30 mL'den az),
- İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda,
- 6 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal yetmezlik:

Böbrek hastalığı ileri derecede olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez. Kanda üresi yükselmiş olan ve proteinürisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda mesalazinin neden olduğu nefrotoksisite düşünülmelidir. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak bütün hastalarda böbrek fonksiyonlarının incelenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonlarının tedavinin ilk 2 haftası içinde ve sonraki 12 hafta boyunca her 4 haftada bir kontrol edilmesi önerilir. VERALAZİN tedavisi başlandığında kısa aralıklarla yapılan testler nadir görülen akut renal reaksiyonların tanınmasını kolaylaştırır. İlk 3 aydan sonra, tedavinin ilk yılında böbrek fonksiyonlarının 3 ayda bir kontrol edilmesi önerilir. Herhangi bir akut renal reaksiyonun olmaması durumunda, takip aralığı 6 aya uzatılabilir ve daha sonraki 5 yıl için yıllık takip aralığı uygulanabilir. Başka hastalık belirtilerinin ortaya çıkması durumunda ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Renal yetmezlik görülmesi durumunda tedavi derhal kesilmeli ve hastanın tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Kan diskrazileri:

Bu müstahzarla ilgili olarak çok nadiren ciddi kan diskrazileri bildirilmiştir. Eğer bir hastada kan diskrazisi veya enfeksiyonu akla getiren belirti ve semptomlar, örneğin izah edilemeyen kanama, morarma, purpura, anemi, ateş veya farenjit gelişirse hematolojik muayeneler ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu tür tetkiklerin, tedavinin ilk 2 haftası içinde ve sonraki 12 hafta boyunca her 4 haftada bir kontrol edilmesi önerilir. Tetkik sonuçları normal ise testler, tedavi

süresince 3 aylık aralıklarla yapılabilir. Eğer bir kan diskrazisi şüphesi veya belirtisi varsa tedavi derhal kesilmeli ve hasta derhal doktor tavsiyesi için başvurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Mesalazin içeren ilaçların kullanımı ile karaciğer enzim seviyelerinin yükselebileceği bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VERALAZİN dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Nadir de olsa, VERALAZİN tedavisi sırasında mesalazine bağlı kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları (miyokardit ve perikardit) bildirilmiştir. Mesalazine bağlı kardiyak aşırı duyarlılığı bilinenlerde VERALAZİN tekrar kullanılmamalıdır. Orijininden bağımsız olarak daha önce alerjik nedenlerle miyokardit ya da perikardit gelişmiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pulmoner hastalıklar:

VERALAZİN tedavisi sırasında, başta astım olmak üzere pulmoner hastalığı olanlar yakından takip edilmelidir.

Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılık:

Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, sadece yakın tıbbi takibin mümkün olduğu durumlarda tedavi başlanmalıdır. Kramp, karın ağrısı, ateş, şiddetli baş ağrısı ya da döküntü gibi intolerans belirtileri görülürse tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Gastrik ve duodenal ülserler:

Hastada gastrik ya da duodenal ülser varsa, tedavi dikkatle başlanmalıdır.

Yaşlı hastalar:

Yaşlılarda müstahzar sadece böbrek fonksiyonu normal olanlarda ve dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik hastalar:

6 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililiği tam olarak belirlenmiş değildir. Yardımcı maddelerden sodyum benzoat, deri, göz ve mukozalara hafif iritan etkiye sahiptir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanıldıklarında önlem alınması gerekenler:

Mesalazin, tiyopurin metiltransferazı inhibe ederek azatiyoprin ve 6-merkaptopürinin immunosupresif etkilerini artırabilir. Buna bağlı olarak hayati tehlike arz eden enfeksiyonlar görülebilir. Böyle bir kombinasyon tedavisinin özellikle başlangıcında lökosit sayısı birer hafta aralıklarla izlenmelidir. Tedavinin ilk ayında lökosit seviyesi stabil ise, sonraki 12 haftalık bir dönem 4 haftada bir, takiben 3 ayda bir lökosit seviyesini kontrol etmek yeterlidir. Mesalazin ve varfarin birlikte kullanıldıklarında INR değerlerinin değişebildiği bildirilmiştir. Mesalazin,

varfarinin etkisini inhibe edebilir. Eğer bu kombinasyon vazgeçilmez görülüyorsa protrombin zamanı yakından izlenmelidir.

Birlikte kullanıldıklarında dikkat edilmesi gerekenler:

Mesalazin, NSAİİ'ler, azatiyoprin ya da metotreksat gibi nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında renal reaksiyon riski artabildiği halde, bu tür etkileşime ilişkin herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

6 yaş altındaki çocuklarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlı olduğundan VERALAZİN kullanımı önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Mesalazinin gebelik ve laktasyonda kullanımı yalnızca doktorun kanaatine göre bu tedavinin potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden üstün olduğu vakalarla sınırlı olmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DeneySEL ve klinik veriler, mesalazin alan doğurma potansiyeli olan kadınlara doğum kontrolü uygulanması gerektiğini göstermemektedir. Mesalazin doğum kontrol ilaçları ile etkileşime girmez.

Gebelik dönemi

Hayvan araştırmaları mesalazinden kaynaklanan teratojenik etkiler veya fetus üzerinde toksisite ile ilgili bir bulgu göstermemiştir. Mesalazinin gebelikte kullanımı ile ilgili sınırlı klinik araştırmalar gebelik ve fetus üzerinde zararlı bir etki göstermemiştir. Mesalazin gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Mesalazin kullanan annelerin sütünde düşük konsantrasyonlarda mesalazin ve düşük konsantrasyonlarda onun N-asetil metaboliti bulunmuştur. Bunun klinik önemi belirlenmemiştir de, mesalazin emziren annelere verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilite üzerine yapılmış yeterli klinik çalışmalar bulunmamakla birlikte, hayvan çalışmalarında gebelik, fetal gelişim, doğurma ya da doğum sonrası gelişim üzerine olumsuz etkiler görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oral ya da oral ve rektal mesalazinin birlikte kullanımına bağlı yan etkiler seyrek görülür ve diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi başlıca etkiler gastro-intestinal sistemle ilgilidir. Doza bağlı olmaksızın görülebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak, nadir de olsa baş ağrısı, artralji/miyalji, ateş ve alopesi bildirilmiştir. Alopesi, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığının ekstra-intestinal tutulumu da olabilir. Bu yan etkilerin çoğunun oral formlarda görülmesine rağmen, VERALAZİN 4 g/100 mL enemanın tek başına kullanımıyla birlikte görülüp görülmeyeceği bilinmediğinden, yan etkiler tek başına rektal mesalazin kullanımında da göz önünde bulundurulmalıdır.

Advers reaksiyonlar, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Kan diskrazileri, (lökopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopeni).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik egzantem, ilaç ateşi, lupus eritematosus sendromu, pankolit.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, sersemlik hissi.

Çok seyrek: Periferik nöropati.

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Miyokardit, perikardit.

Solunum sistemi hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, kusma, diyare, flatulans, karın ağrısı.

Çok seyrek: Akut pankreatit.

Hepato-biliyer sistem hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit, hepatik fonksiyon/karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, kolestatik hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Alopesi.

Kas-iskelet sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Artralji/miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Akut ve kronik interstisyel nefrit dahil renal fonksiyon bozukluğu, nefrit ve renal yetmezlik görülebilir.

Üreme sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Oligospermi (reversibl).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İlaç etkisizliği.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Prensip olarak belirti ve semptomların salisilat intoksikasyonunda görülenlerin benzeri olması beklenir: Karışık asidoz-alkaloz, hipervantilasyon, akciğer ödemi, terleme ve kusma sonucu dehidrasyon, hipoglisemi.

Karışık asidoz-alkaloz tedavisi: Durumun özelliğine uygun olarak asit-baz dengesinin düzeltilmesi ve elektrolitlerin yenilenmesi.

Terleme ve kusma sonucu dehidrasyon için: Sıvı verilmesi. Hipoglisemi için: Glukoz verilmesi. Diürezi artırmak için intravenöz elektrolitler verilir. Bilinen bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: A07EC02, Aminosalisilik asit (5-ASA)

VERALAZİN mekanizması henüz tam aydınlanmamış bir yoldan antiinflamatuvar etki gösteren mesalazin veya diğer adıyla 5-aminosalisilik asit içerir. Mesalazin tedavi sırasında kalın bağırsakta erişilen konsantrasyonlarda polimorfonükleer lökositlerin migrasyonunu ve hücrelerdeki lipooksijenazı inhibe eder. Böylece bağırsak duvarındaki makrofajlarda proinflamatuvar lökotrienlerin (LTB4 ve 5-HETE) yapımı inhibe edilir. Deneysel şartlarda mesalazin, siklooksijenazı da inhibe eder ve böylece tromboksan B2 ve prostaglandin E2 salınması inhibe edilmiş olur, ancak bu etkinin klinik anlamı henüz bilinmemektedir. Mesalazin tümör nekroz faktörü a (TNF-a) ve trombosit aktive edici faktörün (PAF) oluşumunu inhibe eder. Mesalazin aynı zamanda bir antioksidandır, reaktif oksijen ürünleri oluşumunu azalttığı ve serbest radikalleri bağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, mesalazin deney hayvanlarının deneysel kolitinde bağırsakta su ve klorür sekresyonunu inhibe eder ve sodyum reabsorpsiyonunu artırır.

Mesalazinin, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) aktivasyonu sağlması ve bazı antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle, kolorektal kanser riskinin azaltılmasında önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. 140'ı displazili, 334'ü kolorektal kanserli toplam 1932 hastanın dahil edildiği 9 klinik çalışmanın meta-analizi sonucu, düzenli mesalazin kullanan hastalarda kolorektal kanser riskinin %49 oranda azaldığı belirlenmiştir. Mesalazin kullanmayan ya da düzensiz kullananlarda bu tür bir etki görülmemiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

VERALAZİN 4 g/100 mL enema, içerdiği mesalazini doğrudan etki edeceği bağırsak distaline ulaştırmak üzere tasarlanmıştır.

Emilim:

Enemanın içerdiği mesalazinin göz ardı edilebilecek düzeyde bir kısmı sistemik olarak emilmekte ve sistemik sirkülasyona geçmektedir. Mesalazin, asıl etkisini lokal olarak bağırsak lümeninde gösterir. Sağlıklı bireylerde rektal yoldan 4 g'lık tek doz uygulandıktan sonra sistemik olarak emilen kısımdaki mesalazin ve metabolitinin (N-asetil-5- aminosalisilik asit) maksimum konsantrasyonlarının sırasıyla 874 ng/mL ve 1700 ng/mL olduğu; doruk konsantrasyona ulaşma sürelerinin sırasıyla 1,5 ve 4,3 saat olduğu tespit edilmiştir.

Dağılım:

Sağlıklı bireylerde rektal yoldan uygulandıktan sonra sistemik olarak emilen kısımdaki mesalazinin %43 oranda; N-asetil-5-aminosalisilik asidin ise %78 oranda plazma proteinlerine bağlandığı tespit edilmiştir. Mesalazin ve N-asetil-5-aminosalisilik asit, düşük konsantrasyonlarda da olsa süte geçmektedir. Ancak, bu durumun klinik olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Sistemik olarak emilen mesalazin, karaciğerde ve bağırsak mukozasında hızla inaktif bir türev olan N-asetil-5-aminosalisilik aside metabolize olur.

Eliminasyon:

Asetillenmiş metabolit, başlıca idrarla atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmada rektal yoldan kullanıldığında, sistemik olarak emilen kısımdaki mesalazinin eliminasyon yarılanma süresi 5,0 saat ve metabolitinin eliminasyon yarılanma süresi 7,5 saat olarak tespit edilmiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu kısa ürün bilgisinde bölüm 4.4'te yer alan güvenlilik verileri dışında, mesalazin ile yapılan prelinik çalışmalarda insanlar için genotoksik, karsinojenik veya teratojenik sonuçlar elde edilmemiştir.

Sıçanlara günde 1 g/kg dozda mükerrer verildiğinde böbrek ve gastro-intestinal kanalda hasara neden olmuştur.

Mesalazin Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Fare ve sıçanlardaki araştırmalarda karsinojenik özellikleri görülmemiştir. Sıçanlarda (doz 360 mg/kg) veya tavşanlarda (doz 480 mg/kg) yapılan çalışmalarda teratojenik ya da fütal toksik etkiler görülmemiştir. Ayrıca mesalazin erkek veya dişi sıçanların üreme kabiliyetini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum metabisülfıt (E223)

Sodyum benzoat (E211)

Ksantan zankı

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlik

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kuru yerde, güneş ışığından uzak ve ambalajında muhafaza edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VERALAZİN 4 g'lık enemalar, 100 mL'lik düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) akordeon biçimli, kanül ve LDPE emniyet kapaklı beyaz şişelerde; 7'li paketler halinde sunulmaktadır.

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

Bu ürün için geçerli değildir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İlaç A.ř.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No.:52/2/1

Beykoz / İstanbul

Tel: 0216 324 38 38

Faks: 0216 317 04 98

E-posta: info@haver.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/545

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ