

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Salazopyrin EN 500 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 500 mg sulfasalazina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Salazopyrin EN 500 mg sadrži 5 mg propilenglikola u jednoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporne tablete.

Žutonarančasta, eliptična, bikonveksna, filmom obložena tableta dimenzija 18 x 9,8 mm, s utisnutim „KPh“ na jednoj te „102“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- a) Indukcija i održavanje remisije ulceroznog kolitisa; terapija aktivne Crohnove bolesti.
- b) Terapija reumatoidnog artritisa koji nije kontroliran nesteriodnim protuupalnim lijekovima (NSAID).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doza se određuje na osnovi ozbiljnosti bolesti i bolesnikove podnošljivosti lijeka, kako je opisano u nastavku.

- a) Ulcerozni kolitis

##### Odrasli (uključujući starije osobe):

Teži napadaji: 2 - 4 tablete četiri puta na dan, mogu se primijeniti zajedno sa steroidima, kao dio intenzivirane terapije. Brzi prolazak tableta kroz probavni trakt može smanjiti djelovanje lijeka.

Noćni interval između doza ne smije biti dulji od 8 sati.

Umjereni napadaji: 2-4 tablete četiri puta na dan, mogu se primijeniti zajedno sa steroidima.

Blagi napadaji: 2 tablete četiri puta na dan sa ili bez steroida.

Terapija održavanja: S indukcijom remisije potrebno je postepeno smanjivati dozu do 4 tablete na dan. Navedenu dozu treba nastaviti primjenjivati neodređeno vrijeme, jer je prekid terapije čak i nekoliko godina nakon akutnog napada povezan s četiri puta većim rizikom od relapsa bolesti.

#### *Pedijatrijska populacija*

Doza se određuje na osnovi tjelesne mase.

Akutni napadaj ili relaps: 40-60 mg/kg na dan

Terapija održavanja: 20-30 mg/kg na dan

#### b) Crohnova bolest

Kod aktivne Crohnove bolesti, Salazopyrin EN treba primjenjivati kao i kod napadaja ulceroznog kolitisa (vidjeti gore).

#### c) Reumatoidni artritis

Bolesnici trebaju započeti terapiju s 1 tabletom na dan, povećavajući dozu za 1 tabletu na dan svaki tjedan, dok se ne dođe do 1 tablete četiri puta na dan ili 2 tablete tri puta na dan, obzirom na podnošljivost i klinički odgovor. Nastup djelovanja je spor te se djelovanje može vidjeti tek nakon 6 tjedana. Smanjenje brzine sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina treba pratiti poboljšanje mobilnosti u zglobovima. NSAIL se mogu uzimati zajedno sa Salazopyrinom EN.

#### Način primjene

Salazopyrin EN 500 mg tabletu treba progutati cijelu. Tablete se ne smiju se mrviti, lomiti ili žvakati. Primjenjuju su po mogućnosti iza obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

Sulfasalazin je kontraindiciran u:

Djece mlađe od 2 godine.

Bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, njene metabolite ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, sulfonamide ili salicilate.

Bolesnika s porfirijom.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prijavljene su ozbiljne infekcije povezane s mijelosupresijom, uključujući sepsu i pneumoniju. Bolesnike u kojih se tijekom liječenja sulfasalazinom razviju nove infekcije treba pomno pratiti. Primjenu sulfasalazina treba prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju. Potreban je povećan oprez kada se razmatra primjena sulfasalazina u bolesnika s ponavljajućim ili kroničnim infekcijama u povijesti bolesti ili s osnovnom bolešću koja može biti predispozicijom za razvoj infekcija.

Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku (uključujući i diferencijalnu krvnu sliku), testove funkcije jetre i procjenu funkcije bubrega (uključujući analizu urina) u svih bolesnika prije započinjanja terapije sulfasalazinom te učestalo tijekom prva tri mjeseca terapije. Nakon toga, praćenje treba napraviti obzirom na kliničku indikaciju. Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave grlobolju, vrućicu, opće loše stanje, bljedilo, purpuru, žuticu ili bilo koju neočekivanu nespecifičnu bolest za vrijeme terapije salazopirinom, jer to može upućivati na mijelosupresiju, hemolizu ili hepatotoksičnost. U tom slučaju, treba odmah prekinuti terapiju i pričekati nalaze krvne pretrage.

Interferencija s laboratorijskim ispitivanjima - prijavljeno je nekoliko slučajeva mogućih interferencija s mjerenjima normetanefrina u urinu metodom tekućinske kromatografije što je uzrokovalo lažno pozitivne rezultate u bolesnika izloženih sulfasalazinu ili njegovu metabolitu, mesalaminu/mesalazinu.

Sulfasalazin ili njegovi metaboliti mogu interferirati s ultraljubičastom apsorbancijom, posebice pri 340 nm, te mogu uzrokovati interferenciju s nekim laboratorijskim testovima koji za mjerenje ultraljubičaste apsorbancije oko te valne duljine primjenjuju NAD(H) ili NADP(H). Primjeri takvih testova mogu uključivati ureu, amonijak, LDH,  $\alpha$ -HBDH i glukozu. Moguće je da alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), kreatin-kinaza mišića/mozga (CK-MB), glutamat dehidrogenaza (GLDH) ili tiroksin također pokazuju interferenciju ako se liječenje sulfasalazinom primijeni u velikim dozama. Obratite se laboratoriju koji je proveo ispitivanje radi primijenjene metodologije. Potrebno je pažljivo tumačiti te laboratorijske rezultate u bolesnika koji primaju sulfasalazin. Rezultate je potrebno tumačiti zajedno s kliničkim nalazima

Sulfasalazin se ne smije davati bolesnicima s poremećajem jetre ili bubrega ili diskrazijom krvi, osim ako potencijalna korist ne prevladava rizike.

Sulfasalazin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom alergijom ili bronhijalnom astmom.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu uključivati i unutarnje organe, kao što su hepatitis, nefritis, miokarditis, sindrom nalik mononukleozi (npr. pseudomononukleoza), hematološke poremećaje (uključujući hemofagocitnu histiocitozu) i /ili pneumonitis uključujući eozinofilnu infiltraciju.

Ozbiljne, po život opasne, sistemske reakcije preosjetljivosti poput lijekom uzrokovanog osipa s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, engl. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) prijavljene su u bolesnika koji su uzimali različite lijekove uključujući sulfasalazin (vidjeti dio 4.8.).

Važno je napomenuti da rane manifestacije preosjetljivosti, kao što su vrućica ili limfadenopatija, mogu biti prisutni, iako osip nije vidljiv. Ako su takvi znakovi ili simptomi prisutni, bolesnika treba odmah pregledati.

Liječenje sulfasalazinom mora se odmah prekinuti ako se ne mogu utvrditi alternativni uzroci razvoja znakova ili simptoma.

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko uz primjenu sulfasalazina. Čini se da je najveći rizik od pojave ovih događaja za bolesnike na početku liječenja a u većini slučajeva pojavili su unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje sulfasalazinom mora se prekinuti kod prve pojave osipa na koži, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Obzirom da sulfasalazin može izazvati hemolitičku anemiju, treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PD).

Sulfasalazin primijenjen oralno inhibira apsorpciju i metabolizam folatne kiseline te može prouzročiti deficit folatne kiseline (vidjeti dio 4.6.), što potencijalno može dovesti do ozbiljnih krvnih poremećaja (npr. makrocitoza, pancitopenija). To se može nadomjestiti primjenom folatne kiseline ili folinične kiseline (leukovorin).

Obzirom da sulfasalazin uzrokuje kristaluriju i nefrolitijazu, potrebno je osigurati dovoljan unos tekućine za vrijeme trajanja terapije.

U muškaraca koji uzimaju sulfasalazin mogu se javiti oligospermija i neplodnost, koji nestaju 2-3 mjeseca nakon prekida liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Primjena u djece s istodobnim nastupom juvenilnog reumatoidnog artritisa može rezultirati u reakciji nalik serumskoj bolesti; stoga se sulfosalazin ne preporuča u tih bolesnika.

#### Podaci o pomoćnoj tvari

Salazopyrin EN 500 mg tablete sadrže propilenglikol (vidjeti dio 2.).

Primjeri izloženosti propilenglikolu na temelju dnevne doze (vidjeti dio 4.2) su sljedeći:

- 16 Salazopyrin EN 500 mg tableta primijenjenih odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg dovela bi do izloženosti propilenglikolu od 1,14 mg/kg/dan.
- 2 Salazopyrin EN 500 mg tablete primijenjene šestogodišnjem djetetu tjelesne težine 20 kg dovela bi do izloženosti propilenglikolu od 0,50 mg/kg/dan.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pri istodobnoj primjeni s oralnim sulfasalazinom zabilježena je smanjena apsorpcija digoksina, rezultirajući razinom u serumu ispod terapijske.

Sulfonamidi imaju određene kemijske sličnosti s oralnim hipoglikemicima. U bolesnika koji su primali sulfonamide zabilježena je hipoglikemija. Potrebno je pomno nadzirati bolesnike koji primaju sulfasalazin i hipoglikemike.

Pri istodobnoj primjeni tiopurina poput 6-merkaptopurina ili njegovog prolijeka, azatioprina, sa salazopirinom može doći do supresije koštane srži i leukopenije, jer salazopirin može inhibirati tiopurin-S-metiltransferazu.

Istodobna primjena oralnog sulfasalazina i metotreksata u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije promijenila farmakokinetička svojstva lijekova. Međutim, zabilježena je povećana incidencija gastrointestinalnih tegoba, osobito mučnine.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Reproduktivna ispitivanja u štakora i zečeva ne upućuju na rizik od oštećenja fetusa.

Nakon oralne primjene sulfasalazina dolazi do inhibicije apsorpcije i metabolizma folatne kiseline, što može rezultirati manjkom folatne kiseline u organizmu (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su slučajevi novorođenčadi s oštećenjem neuralne cijevi čije su majke bile izložene sulfasalazinu tijekom trudnoće, iako uloga sulfasalazina u ovim slučajevima nije utvrđena.

Budući da se rizici primjene sulfasalazina tijekom trudnoće ne mogu sa sigurnošću isključiti, sulfasalazin se može koristiti u trudnoći, samo ako se procijeni da je njegova primjena prijeko potrebna.

##### Dojenje

Sulfasalazin i sulfapiridin se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Potreban je oprez, osobito u nedonoščadi i dojenčadi s nedostatkom enzima G-6-PD.

##### Plodnost

U muškaraca koji uzimaju sulfasalazin mogu se javiti oligospermija i neplodnost, koji nestaju 2-3 mjeseca nakon prekida liječenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Salazopyrin EN ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su dobivali sulfasalazin:

MedDRA - klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Nepoznato	aseptički meningitis, pseudomembranozni kolitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	leukopenija
	Manje često	trombocitopenija**
	Nepoznato	pancitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, pseudomononukleoza**, hemolitička anemija, makrocitoza, megaloblastična anemija; anemija Heinzovih tjelešaca, hipoprotrombinemija, limfadenopatija, methemoglobinemija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	anafilaksija*, serumska bolest; <i>polyarteritis nodosa</i>
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	deficit folata**; gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	insomnija
	Manje često	depresija
	Nepoznato	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica, glavobolja, poremećaji okusa
	Manje često	konvulzije
	Nepoznato	ataksija*, encefalopatija, periferna neuropatija, poremećaji mirisa
Poremećaji oka	Često	crvenilo u očima (konjunktivalna i skleralna injekcija)
Poremećaji uha i labirinta	Često	tinitus
	Manje često	vertigo
Srčani poremećaji	Nepoznato	alergijski miokarditis**, perikarditis, cijanoza
Krvožilni poremećaji	Manje često	vaskulitis
	Nepoznato	bljedilo**
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	kašalj
	Manje često	dispneja
	Nepoznato	intersticijska plućna bolest*, eozinofilna infiltracija, fibrozni alveolitis, orofaringealna bol**
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	gastrointestinalni distres, mučnina
	Često	bol u abdomenu, dijareja*, povraćanje*, stomatitis
	Nepoznato	pogoršanje ulceroznog kolitisa*, pankreatitis, parotitis
Poremećaj jetre i žuči	Manje često	žutica**
	Nepoznato	zatajenje jetre*, fulminantni hepatitis*, hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	purpura**, pruritus
	Manje često	alopecija, urtikarija
	Nepoznato	lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)**, Stevens-Johnsonov sindrom**, egzantem, ekfolijativni dermatitis**, angioedem*, <i>lichen planus</i> , fotosenzitivnost, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, eritem, periorbitalni edem
Poremećaji mišićno-koštanog	Često	artralgija

sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	sistemske lupus erythematosus, Sjögrenov sindrom
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	proteinurija
	Nepoznato	nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, nefrolitijaza, hematurija, kristalurija**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	reverzibilna oligospermija**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	vrućica**
	Manje često	edem lica
	Nepoznato	žuto obojenje kože i tjelesnih tekućina*
Pretrage	Manje često	povišene razine jetrenih enzima
	Nepoznato	indukcija autoantitijela
Kategorije učestalosti: Vrlo često $\geq 1/10$ ; Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ; Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ; Rijetko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ ; Vrlo rijetko $< 1/10000$ ; Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) * nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište ** vidjeti dio 4.4.		

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)\*

#### **4.9. Predoziranje**

Primijenjen oralno, lijek ima nisku akutnu toksičnost u slučaju kada nema preosjetljivosti. Nema specifičnog antidota, terapija treba biti suportivna.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: anti-dijaroići i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, aminosalicilna kiselina i derivati, ATK oznaka: A07E C01

Farmakološka svojstva: oko 90% doze dospijeva u debelo crijevo gdje bakterije cijepaju salazopirin na sulfapiridin (SP) i mesalazin (ME), koji su također aktivni kao i necijepani sulfasalazin (SASP). Veći dio SP se apsorbira, podliježe hidrosilaciji ili glukuronidaciji te se smjesa nepromijenjenog i metaboliziranog SP izlučuje u urin. Dio ME se acetilira u stijenci debelog crijeva, tako da se u najvećoj mjeri izlučuje putem bubrega kao AC-ME. SASP se izlučuje nepromijenjen putem žuči i urina.

Općenito, lijek i njegovi metaboliti posjeduju imunomodularno, antibakterijsko djelovanje te djelovanje na kaskadu arahidonske kiseline i promjenu aktivnosti određenih enzima. Krajnje djelovanje očituje se u smanjenju intenziteta upalne bolesti crijeva. Kod reumatoidnog artritisa djelovanje je vidljivo nakon 1-3 mjeseca, s karakterističnim padom C-reaktivnog proteina i drugih indikatora upale. Smatra se da ME ne doprinosi ovom djelovanju.

Radiološka ispitivanja pokazuju značajno smanjenje progresije u odnosu na placebo ili hidrosiklorokin nakon 2 godine u bolesnika s ranim stadijem bolesti. Korist ostaje i ako se prekine primjena lijeka.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička ispitivanja sa želučanootpornim tabletama nisu pokazala statistički značajne razlike u glavnim parametrima u odnosu na ekvivalentnu dozu SASP praška; podaci navedeni u nastavku odnose se na obične tablete. Obzirom na primjenu salazopirina kod bolesti crijeva, sistemska razina povezana je samo s incidencijom nuspojava. Razina SP iznad 50 mikrograma/ml povezana je sa značajnim rizikom od nuspojava, osobito u sporih acetilatora.

Za SASP primijenjen u jednokratnoj oralnoj dozi od 3 g, vršne razine u serumu postignute su nakon 3 - 5 sati, poluvrijeme eliminacije bilo je  $5,7 \pm 0,7$  sati, s odgodom od 1,5 sata. Kod terapije održavanja, klirens SASP-a putem bubrega bio je  $7,3 \pm 1,7$  ml/min, a za SP  $9,9 \pm 1,9$ , a za AC-ME  $100 \pm 20$ . Slobodni SP se pojavljuje u plazmi nakon 4,3 sata po primjeni jednokratne doze s poluvremenom apsorpcije od 2,7 sati. Izračunato poluvrijeme eliminacije bilo je 18 sati.

Pretvorbom u mesalazin, u urinu je detektiran samo AC-ME (ne-slobodni ME), vjerojatno acetiliran u najvećoj mjeri u sluznici debelog crijeva. Nakon primjene doze od 3 g SASP-a odgoda je bila  $6,1 \pm 2,3$  sati, a razina u plazmi bila je ispod 2 mikrograma/ml ukupnog ME. Poluvrijeme eliminacije putem urina bilo je  $6,0 \pm 3,1$  sati uz poluvrijeme apsorpcije na temelju ovih podataka  $3,0 \pm 1,5$  sati. Konstanta renalnog klirensa bila je 125 ml/min, što odgovara brzini glomerularne filtracije.

Nema podataka koji bi upućivali na bilo kakve razlike za reumatoidni artritis, u odnosu na navedeno.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa, sulfasalazin je pokazao određenu kancerogenost. U štakora je došlo do malog povećanja u incidenciji papiloma prijelaznih stanica u mokraćnom mjehuru i bubregu. Smatra se da su tumori inducirani mehanički, kamencima iz urina, a ne putem izravnog genotoksičnog mehanizma. U ispitivanju na miševima, došlo je do značajnog povećanja incidencije hepatocelularnog adenoma ili karcinoma. Ispitivani mehanizam indukcije hepatocelularne neoplazije pripisan je specifičnom djelovanju salazopirina na miševe koji nije od značaja za ljude.

Sulfasalazin nije pokazao mutagenost u Amesovom testu ili u testu L51784 limfoma u stanicama miševa na HGPRT genu. Nije inducirao izmjene sestrinskih kromatida ili kromosomske aberacije u kulturi stanica jajnika kineskog hrčka, a *in vivo* testovi kromosomskih aberacija u koštanoj srži miševa bili su negativni. Međutim, sulfasalazin je pokazao pozitivne ili ekvivokalne mutagene odgovore u mikronukleus testu u štakora i miševa. Sposobnost sulfasalazina da inducira kromosomska oštećenja više je pripisana utjecaju na folatnu kislinu, nego izravnom genotoksičnom mehanizmu.

Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da sulfasalazin nije kancerogen za ljude. Primjena sulfasalazina nije bila povezana s razvojem neoplazmi u epidemiološkim ispitivanjima u čovjeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

polividon  
kukuruzni škrob  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
celulozaacetatftalat  
propilenglikol (E1520)  
talk  
makrogol  
karnauba vosak  
glicerolmonostearat

pčelinji vosak

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Mogu nastati trajni tragovi na određenim vrstama mekih kontaktnih leća za produljeno nošenje za vrijeme liječenja.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

100 tableta u polietilenskoj bočici s polipropilenskim čepom, u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PFIZER Croatia d.o.o.  
Slavonska avenija 6  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-081347922

## **DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. svibanj 1999.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07. veljače 2022.