

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sulfasalazin Krka EN 500 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna tableta sadrži 500 mg sulfasalazina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Okrugle, svijetlo smeđe, blago bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- liječenje akutnih napadaja i pogoršanja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa,
- održavanje remisije ulceroznog kolitisa,
- liječenje reumatoidnog artritisa i juvenilnog reumatoidnog poliartritisa koji ne reagiraju zadovoljavajuće na liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Sulfasalazin Krka EN se može kombinirati s kortikosteroidima i metronidazolom.

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 do 4 tablete četiri puta na dan, mogu se primijeniti zajedno sa steroidima, kao dio intenzivne terapije.

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

Umjereni napadaji: 2 do 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 (podijeljeno u 2 do 4 doze). 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, Sulfasalazin Krka 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, s 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-i se mogu uzimati zajedno s lijekom Sulfasalazin Krka EN.

Način primjene

Tablete se ne smiju lomiti ili mrviti. Treba ih popiti cijele, s tekućinom, tijekom obroka.

4.3. Kontraindikacije

Sulfasalazin je kontraindiciran u:

- djece mlađe od 2 godine.
- bolesnika s poznatom preosjetljivošću na sulfasalazin, njegove metabolite ili na neku pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1., na 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, te testove funkcije jetre u svih bolesnika prije započinjanja terapije sulfasalazinom te svaki drugi tjedan tijekom prva tri mjeseca terapije. Sljedeća tri mjeseca pretrage je potrebno napraviti jednom mjesečno, a potom svaka tri mjeseca, odnosno kad je klinički indicirano. Procjenu funkcije bubrega (uključujući analizu urina) potrebno je napraviti u svih bolesnika na početku liječenja te barem jednom mjesečno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Nakon toga praćenje je potrebno napraviti kad je klinički indicirano. Prisutnost kliničkih znakova za vrijeme liječenja sulfasalazinom, kao što su grlobolja, povišena tjelesna temperatura, opće loše stanje, bljedilo, purpura ili žutica mogu upućivati na mijelosupresiju, hemolizu ili hepatotoksičnost. Potrebno je prekinuti primjenu sulfasalazina i pričekati nalaze krvi. *Vidjeti u dijelu 4.4. „Interferencija s laboratorijskim ispitivanjima“.*

Tijekom liječenja sulfasalazinom opisana je diskrazija krvi, stoga treba upozoriti bolesnike da u slučaju pojave neobjašnjivih podljeva, purpura, zimica i/ili klonulosti na početku liječenja isto odmah prijave liječniku.

Sulfasalazin se ne smije davati bolesnicima s poremećenom funkcijom 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 (engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) 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 se unutar prvog mjeseca liječenja. Liječenje sulfasalazinom mora se odmah prekinuti kod prve pojave osipa na koži, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

S 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 folnične kiseline (leukovorin).

Budući 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 do 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

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 apsorpcijom, posebice pri 340 nm, te mogu uzrokovati interferenciju s nekim laboratorijskim testovima koji za mjerenje ultraljubičaste apsorpcije oko te valne duljine primjenjuju NAD(H) ili NADP(H). Primjeri takvih testova mogu uključivati ureu, amonijak, LDH, α -HBDH i glukozu. Moguće je da alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), kreatin-kinaza mišića/mozga (CK-MB), glutamat dehidrogenaza (GLDH) ili tiroksin također pokažu 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.

Brzi prolazak tableta kroz probavni trakt može smanjiti djelovanje lijeka.

Pedijatrijska populacija

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po želučanootpornoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 tiopurin 6-merkaptopurina ili njegovog prolijeka, azatioprina, sa sulfasalazinom može doći do supresije koštane srži i leukopenije, jer sulfasalazin može inhibirati tiopurin 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 kunića 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 do 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije poznato da bi sulfasalazin mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8. Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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; poliarteritis nodosa |
| 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 isredopršja | 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*, lichen planus, |

| | | |
|--|-------------|--|
| | | fotosenzitivnost, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, eritem, periorbitalni edem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Često | artralgija |
| | Nepoznato | sistemska lupus erythematosus |
| 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 |
| * 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 prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Primijenjen peroralno, 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: antidijaroici i pripravci s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, aminosalicilna kiselina i derivati; ATK oznaka: A07EC01.

Farmakološka svojstva: oko 90% doze dospijeva u debelo crijevo gdje bakterije cijepaju sulfasalazin na sulfapiridin (SP) i mesalazin (ME), koji su također aktivni kao i necijepani sulfasalazin (SASP). Veći se dio SP apsorbira, podliježe hidrosilaciji ili glukuronidaciji te se smjesa nepromijenjenog i metaboliziranog SP izlučuje u urinu. 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.

Radiografska 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 želučanoopornim 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. S obzirom na primjenu sulfasalazina 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 ± 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

Istraživanja akutne toksičnosti pokazala su da sulfasalazin gotovo da i nije toksičan za štakore i miševе. Nakon oralnog davanja LD_{50} za štakore bila je 12500 mg/kg. Davanje 6 puta većih doza sulfasalazina od uobičajene doze u ljudi prouzročilo je smanjenje plodnosti mužjaka štakora i kunića; davanje istih doza skotnim ženkaма nije štetilo zamecima. Testovima *in vitro* ustanovljeno je da sulfasalazin može oštetiti kromosome u humanim limfocitima. Oštećenje kromosoma vjerojatno nastaje u ranoj fazi G1 mitoze. U štakora su nakon dugotrajnog uzimanja sulfonamida ustanovljeni malignomi štitnjače. Kancerogeni potencijal sulfonamida ustanovljen je i u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

povidon

škrob, prethodno geliran

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina

talk

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

trietilcitrat

karmelozanatrij

makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

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

Blister (PVC//Al): 50 želučanootpornih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-838165428

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. travanj 2021.