

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sulfasalazin Krka EN 500 mg gastrozistentna tableta
sulfasalazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 gastrozistentna tableta sadržava 500 mg sulfasalazina.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Tablete su okrugle, lagano izbočene, drap boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek preporučujemo:

- za liječenje akutnih napada i pogoršanja Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa i proktitisa,
- za održavanje remisije ulceroznog kolitisa i proktitisa,
- za liječenje reumatoidnog artritisa i juvenilnog idiopatskog hroničnog poliartritisa, koji dovoljno ne reagiraju na liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Lijek Sulfasalazin Krka možete kombinirati s kortikosteroidima i metronidazolom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kod doziranja treba uzeti u obzir ozbiljnost bolesti i moguće nuspojave.

Akutni napad ulceroznog kolitisa i proktitisa te Chronova bolest

Odrasli i djeca, stariji od 16 godina neka uzimaju 4 puta na dan po 2 do 4 tablete (1 g do 2 g).

Djeca starija od 2 godine mogu dobiti 40 do 60 mg lijeka na kg tjelesne mase na dan.

Nakon uspostavljanja remisije postupno smanjite dozu.

Održavanje remisije ulceroznog kolitisa i proktitisa

Preporučena doza održavanja za odrasle i djecu, starije od 16 godina jest 1 tableta (500 mg) 4 puta na dan.

Djeca starija od 2 godine mogu dobiti 20 do 30 mg sulfasalazina na kg tjelesne mase na dan.

Trajanje terapije održavanja nije ograničeno.

Reumatoidni artritis i juvenilni idiopatski hronični poliartritis

Preporučena doza za odrasle i djecu, starije od 16 godina je 2 do 3 g na dan. Bolesnici neka započnu liječenje 1 tabletom (500 mg) sulfasalazina na dan. Dozu sulfasalazina neka s jednodnevnim razmacima postepeno povećavaju, tako da će nakon 4 sedmice uzimati po 2 tablete (1 g) 2 do 3 puta na dan.

Klinički učinak će se vjerojatno pokazati nakon 6 do 10 sedmica.

Lijek treba uzimati najmanje 6 mjeseci.

Djeca starija od 6 godina mogu dobiti 30 mg do 50 mg sulfasalazina na kg tjelesne mase na dan, podijeljeno na dvije ili tri doze. Bolesnici neka započnu liječenje jednom trećinom ili jednom četvrtinom preporučene doze održavanja, npr. 1 tabletu uvečer. Dozu sulfasalazina neka s jednodnevnim razmacima postupno povećavaju, dok ne dostignu preporučenu dozu. Najveća dnevna doza ne smije premašiti 2 g (4 tablete).

Posebne grupe bolesnika

Stariji

Preporučene su normalne doze sulfasalazina za odrasle.

Smanjena funkcija bubrega

Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) potreban je oprez (pogledajte poglavlje 4.4). Preporučene su normalne doze sulfasalazina za odrasle. Prije početka liječenja i povremeno tokom liječenja preporučujemo pregled mokraće. Tokom liječenja treba brinuti za dobru hidrataciju bolesnika.

Smanjena funkcija jetre

Potreban je oprez kod bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.4). Preporučene su normalne doze sulfasalazina za odrasle.

Način primjene

Tablete treba uzimati tokom obroka uz čašu tekućine. Gastrozistentne tablete treba progutati cijele kako bi njihova ovojnica smanjila gastrointestinalne nuspojave. Propuštenu dozu treba uzeti što je moguće prije osim ako je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze. U tom slučaju treba uzeti samo sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ljekovitu supstancu, sulfonamide, salicilate ili bilo koju pomoćnu supstancu, navedenu u poglavlju 6.1.

Lijek ne smiju uzimati bolesnici s akutnom porfirijom i bolesnici s granulocitopenijom.

Lijek ne preporučujemo djeci s hroničnom upalnom bolesti crijeva, mlađoj od 2 godine i djeci s juvenilnim idiopatskim hroničnim poliartritisom, mlađoj od 6 godina, jer neškodljivost i djelotvornost liječenja nisu potvrđene te kod sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog hroničnog poliartritisa jer često može uzrokovati nuspojave, između ostalih stanje slično serumskoj bolesti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku, te testove funkcije jetre u svih bolesnika prije započinjanja terapije sulfasalazinom te svaku drugu sedmicu tokom 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 tokom 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, 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. „Ometanje laboratorijskih pretraga“.

Tokom liječenja treba brinuti za dobru hidrataciju bolesnika.

Posebnu pažnju kod liječenja sulfasalazinom treba posvetiti bolesnicima sa smanjenom bubrežnom (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) ili jetrenom funkcijom, bronhalnom astmom i alergijom (moguća je unakrsna preosjetljivost na furosemid, tiazidne diuretike, derivate sulfonilureje i inhibitore ugljične anhidraze).

Kod blažih oblika alergije na sulfasalazin moguće je desenzibilizirati bolesnika.

Kožne reakcije opasne za život, tj. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljene su tokom primjene Sulfasalazina KRKA EN.

Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima SJS i TEN te pomno nadzirati s obzirom na kožne reakcije. Najveći rizik pojavljivanja SJS ili TEN postoji u prvim sedmicama liječenja.

Ako se pojave znakovi SJS ili TEN (tj. progresivni kožni osip često s mjehurićima ili lezijama sluznice), liječenje Sulfasalazinom Krka EN treba prekinuti.

Najbolji rezultat u liječenju SJS i TEN postiže se ranom dijagnozom i trenutnim prestankom uzimanja bilo kojeg sumnjivog lijeka. Rano ustezanje je povezano s boljom prognozom. Ako se kod bolesnika uz primjenu Sulfasalazin Krka EN razvio SJS ili TEN, Sulfasalazin Krka EN se više nikada ne smije ponovo davati.

Ometanje laboratorijskih pretraga.

Nekoliko izvještaja o mogućoj interferenciji s mjerenjima pomoću tekućinske hromatografije urinarnog normetanefrina, uzrokujući lažno pozitivan rezultat testa, zabilježeno je kod bolesnika izloženih sulfasalazinu ili njegovom metabolitu mesalaminu/ mesalazinu.

Sulfasalazin ili njegovi metaboliti mogu interferirati s apsorbancijom u ultraljubičastom području, posebno pri 340 nm te mogu uzrokovati interferenciju s nekim laboratorijskim testovima koji koriste NAD (H) ili NADP (H) za mjerenje ultraljubičaste apsorbancije oko te valne duljine. Primjeri takvih ispitivanja mogu uključivati ureu, amonijak, LDH, α -HBDH i glukozu. Moguće je da alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), kreatin kinaza-mišić/mozak (CK-MB), glutamat dehidrogenaza (GLDH) ili tiroksin mogu također interferirati kada se liječenje sulfasalazinom provodi velikim dozama. Posavjetujte se s osobljem laboratorija koji vrši ispitivanje o primijenjenoj metodologiji. Potreban je oprez u tumačenju ovih laboratorijskih rezultata kod bolesnika koji primaju sulfasalazin. Rezultate treba tumačiti zajedno s kliničkim nalazima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sulfasalazin smanjuje apsorpciju folne kiseline i digoksina.

Uz istovremeno uzimanje pojačava učinak antikoagulanasa i sulfonamidnih hipoglikemika.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci sakupljeni kod određenog broja trudnica koje su bile izložene lijeku ne ukazuju na mogućnost štetnih uticaja sulfasalazina na trudnoću ili zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Do sada nema na raspolaganju drugih relevantnih epidemioloških podataka. Kod propisivanja lijeka trudnicama potreban je oprez. Trudnice smiju uzimati sulfasalazin samo ako je nužno i u najmanjoj djelotvornoj dozi. Budući da u novorođenčadi može istisnuti bilirubin s njegovih mjesta vezanja na plazmatskim bjelanjčevinama i uzrokovati kerikterus, u zadnjem tromjesečju ga ne preporučujemo. U novorođenčadi s manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može uzrokovati hemolitičku anemiju.

Dojenje

Mogućnost kernikterusa kod zdravog novorođenčeta je zanemariva jer se veoma mala količina sulfasalazina izlučuje u mlijeko, što potvrđuje dosadašnje iskustvo. Teškoće bi mogle nastati kod nedonošene ili druge rizične novorođenčadi. Drugačije je sa sulfapiridinom, čija koncentracija u mlijeku dostiže oko 40 % plazmatske, a samo umjereno se veže na plazmatske bjelanjčevine. Budući da učinci sulfasalazina na dojenu djecu nisu dovoljno ispitani, majkama ne preporučujemo istovremeno dojenje i liječenje.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Sulfasalazin Krka EN nema uticaja ili ima zanemariv uticaj na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave sulfasalazina povezane su prije svega s velikim koncentracijama sulfapiridina u krvi, naročito kod osoba kod kojih je njegova razgradnja sporija (spori acetilatori). Nuspojave su češće kod bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Nuspojave koje se mogu javiti za vrijeme liječenja sulfasalazinom, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće grupe:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),

- veoma rijetke (< 1/10.000),
 - nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).
- U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

Bolesti krvi i limfnog sistema

- česte: leukopenija, neutropenija, makrocitoza
- manje česte: megaloblastična anemija, hemolitička anemija, agranulocitoza, trombocitopenija
- veoma rijetke: aplastična anemija, methemoglobinemija, anemija s Heinzovim tjelešcima, hipoprotrombinemija, limfadenopatija, eozinofilija

Bolesti imunološkog sistema

- veoma rijetke: serumska bolest, generalizirani kožni osip, egzantema multiforme, ekfolijativni dermatitis, fotosenzitivne reakcije, vrućica uzrokovana lijekovima, periorbitalni edem, nodozni poliarteritis spojnice ili rožnice, koprivnjača, svrbež, crvenilo

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: anoreksija
- manje česte: kod bolesnika s porfirijom sulfasalazin može uzrokovati akutni napad bolesti

Psihijatrijski poremećaji

- manje česte: depresija, nesanica
- rijetke: halucinacije

Bolesti nervnog sistema

- česte: glavobolja
- rijetke: periferna neuropatija, vrtoglavica, grčevi, ataksija
- veoma rijetke: aseptički meningitis

Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta

- manje česte: tinitus

Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora

- rijetke: infiltrati u plućnom tkivu, dispneja, kašalj
- veoma rijetke: fibrozirajući alveolitis

Bolesti probavnih organa

- rijetke: mučnina, povraćanje
- manje česte: proljev, stomatitis, parotitis
- rijetke: pankreatitis

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda

- rijetke: hepatitis; urin, koža i meke kontaktne leće mogu se obojiti narančasto-žuto

Bolesti kože i supkutanog tkiva

- veoma rijetke: prijavljene su teške nuspojave na koži, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (pogledajte poglavlje 4.4).

Bolesti mokraćnih organa

- rijetke: nefrotski sindrom, hematurija, proteinurija, kristalurija

Poremećaji reprodukcije i dojki

- manje česte: reverzibilna oligospermija, reverzibilna neplodnost u muškaraca

Pretrage

- manje česte: povećane vrijednosti serumske amilaze, bilirubina, alkalne fosfataze i jetrenih transaminaza

Ako dođe do jakih nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se

Odobreno
ALMBIH
11.4.2023.

može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prevelike doze uzrokuju mučninu, povraćanje i bolove u trbuhu. Kod veoma velikih doza mogu se pojaviti anurija, kristalurija i hematurija te znakovi toksičnosti na centralnom nervnom sistemu (konvulzije).

Toksičnost je proporcionalna koncentraciji sulfapiridina u serumu.

Postupci: sprečavanje apsorpcije (povraćanje, ispiranje želuca, pražnjenje crijeva), alkalizacija urina, forsirana diureza. U slučaju anurije odnosno narušene bubrežne funkcije treba ograničiti konzumaciju tekućine i elektrolita. Djelotvornost postupaka možemo pratiti mjerenjem serumske koncentracije sulfapiridina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamčke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: aminosalicilna kiselina i njeni derivati, ATC šifra: A07EC01.

Sulfasalazin (salazosulfapiridin) djeluje imunosupresivno, protuupalno i antimikrobno. Učinak je većinom posljedica djelovanja obaju metabolita, koji djeluju lokalno u stijenci crijeva i sistemski. Sulfapiridin vjerojatno koči djelovanje prirodnih ćelija ubojica i transformaciju limfocita. Protuupalno djelovanje 5-aminosalicilne kiseline je vjerojatno najvažnije kod liječenja upalnih crijevnih bolesti jer koči ciklooksigenazu i lipooksigenazu u stijenci crijeva i tako sprečava tvorbu prostaglandina, leukotriena i drugih medijatora upale. Vjerojatno također veže slobodne radikale kisika. Sulfasalazin ne djeluje analgetski.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Oko 30 % uzetoga sulfasalazina apsorbira se iz tankog crijeva; preostalih 70 % se pomoću crijevnih bakterija u debelom crijevu raspadne u sulfapiridin i 5-aminosalicilnu kiselinu.

Raspodjela

Najveće serumske koncentracije sulfasalazina i njegovih metabolita se veoma razlikuju između pojedinaca; kod sporih acetilatora su bitno veće i povezane s češćim pojavljivanjem nepoželjnih učinaka.

Sulfasalazin dostiže najveću serumsku koncentraciju 3 do 12 sati nakon uzimanja gastrozistentnih tableta. Snažno se veže na plazmatske bjelancevine i vezivno tkivo. Velik dio apsorbirane količine sulfasalazina se putem žuči vraća u crijevo; mali dio se izlučuje nepromijenjen mokraćom. Poluvrijeme izlučivanja sulfasalazina je 5 do 10 sati.

Većina oslobođenog sulfapiridina se apsorbira i dostiže najveću serumsku koncentraciju 12 do 24 sata nakon uzimanja lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Sulfapiridin se metabolizira u jetri (acetilacija, hidroksilacija i konjugacija s glukuronskom kiselinom) i izlučuje preko bubrega. Poluvrijeme izlučivanja je 6 do 14 sati, ovisno o brzini acetilacije. Samo oko 30 % 5-aminosalicilne kiseline se apsorbira i acetilira u jetri te izlučuje preko bubrega. Preostali dio se izlučuje u nepromijenjenom obliku stolicom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja akutne toksičnosti su pokazala da sulfasalazin skoro nije toksičan za štakore i miševe. Nakon peroralnog davanja, LD₅₀ za štakore bila je 12.500 mg/kg.

Davanje 6 puta većih doza sulfasalazina od uobičajene humane uzrokovalo je smanjivanje fertiliteta mužjaka štakora i kunića; davanje jednakih doza bređim ženjkama nije štetilo fetusima.

Testovima *in vitro* ustanovili su da sulfasalazin može oštetiti hromosome u humanim limfocitima. Oštećenje hromosoma vjerojatno nastaje u ranoj fazi G1 mitotičkog dijeljenja ćelija. Kod štakora su

nakon dugotrajnog uzimanja sulfonamida zapažali malignome štitnjače. Kancerogenetski potencijal sulfonamida ustanovili su i kod miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Gastrorezistentne tablete

- *jezgra tablete:*

povidon

preželatinirani škrob

magnezij stearat (E572)

bezvodni koloidni silicij dioksid

- *ovojnica:*

kopolimer metakrilne kiseline i etilakrilata (1 : 1)

talk (E553b)

titan dioksid (E171)

žuti željezo oksid (E172)

trietilcitrat (E1505)

natrij karmelozat (E466)

makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina.

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte u originalnom pakovanju na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ambalaže i i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (Al-folija, PVC-folija): 50 gastrorezistentnih tableta (5 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-10405/21 od 11.04.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.04.2023.

Odobreno
ALMBIH
11.4.2023.