

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sulfasalazin EN Krka, 500 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką dojelitowa zawiera sulfasalazynę (*Sulfasalazinum*) w postaci granulatu z powidonem, co odpowiada 500 mg sulfasalazyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Okrągłe, lekko-obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe, o beżowym zabarwieniu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrych napadów i zaostrzeń choroby Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy.
- Podtrzymywanie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy.
- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów niereagującego na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala się zależnie od nasilenia choroby i ewentualnych działań niepożądanych.

Tabletki należy zażywać w trakcie posiłków, popijając szklanką płynu.

Tabletki dojelitowe należy połykać w całości, ponieważ otoczka tabletki zmniejsza niepożądane działania na układ żołądkowo-jelitowy.

Ostry napad wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy oraz choroba Leśniowskiego - Crohna

Dorośli i dzieci w wieku ponad 16 lat powinni zażywać od 2 do 4 tabletek 4 razy na dobę (1 g do 2 g).

Dzieci w wieku powyżej 2 lat: podaje się dawkę 40 do 60 mg sulfasalazyny na kg masy ciała na dobę.

Po osiągnięciu remisji należy dawkę stopniowo zmniejszać.

Podtrzymywanie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy

Czas trwania leczenia nie jest ograniczony.

Zalecana dawka podtrzymująca dla dorosłych i dzieci w wieku ponad 16 lat wynosi 1 tabletką (500 mg) 4 razy na dobę.

Dzieciom w wieku powyżej 2 lat podaje się 20 do 30 mg na kg masy ciała na dobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku ponad 16 lat wynosi 2 do 3 g na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie 1 tabletką (500 mg) sulfasalazyny na dobę.

Następnie należy dawkę stopniowo zwiększać w jednotygodniowych odstępach w ten sposób, by pacjenci po 4 tygodniach przyjmowali po 2 tabletki (1 g) 2 do 3 razy na dobę. Kliniczne działanie leku pojawia się po 6 - 10 tygodniach leczenia. Leczenie powinno trwać, co najmniej 6 miesięcy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sulfasalazynę lub inne składniki produktu leczniczego.

Nadwrażliwość na sulfonamidy i salicylany.

Ostra porfiria oraz granulocytopenia.

Niedrożność dróg moczowych lub jelit.

Nie należy stosować produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat z przewlekłą zapalną chorobą jelit, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się okresowe badania krwi przed rozpoczęciem leczenia i w czasie leczenia (pełna morfologia z rozmazem; w początkowym okresie leczenia 1 - 2 razy na miesiąc, a następnie co 3 - 6 miesięcy), badanie moczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy również często kontrolować czynność wątroby.

W trakcie leczenia należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta.

Szczególną ostrożność w trakcie leczenia sulfasalazyną należy zachować u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, astmą oskrzelową i alergiami (możliwa jest nadwrażliwość krzyżowa - nadwrażliwość na sulfasalazynę może wystąpić u osób nadwrażliwych na furosemid, tiazydowe leki moczopędne, pochodne sulfonilomocznika i antagonistów dehydratazy węglanowej).

W razie wystąpienia nadwrażliwości lub innych, ciężkich działań niepożądanych, należy odstawić produkt leczniczy. Jeśli wystąpią łagodne objawy alergii można u pacjenta przeprowadzić odczulanie. Produktu leczniczego nie zaleca się w ogólnoustrojowej postaci dziecięcego zapalenia stawów, ponieważ często wywołuje działania niepożądane między innymi również stan podobny do choroby posurowiczej. Charakterystycznymi oznakami względnie objawami są gorączka, nudności, wymioty, bóle głowy, wysypka i pogorszenie czynności wątroby. Ten stan może w wielu przypadkach mieć ciężki przebieg.

Zgłaszano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) oraz martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Sulfasalazin EN Krka

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz monitorować ich pod względem reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia SJS lub TEN istnieje podczas pierwszych tygodni leczenia. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), leczenie sulfasalazyną należy przerwać. Najlepsze wyniki w leczeniu SJS i TEN uzyskuje się przez wczesne ich zdiagnozowanie i natychmiastowe odstawienie leku, który mógł je wywołać. Wczesne odstawienie leku łączy się z lepszymi rokowaniami.

Jeśli u pacjenta wystąpił SJS lub TEN podczas stosowania sulfasalazyny, w przyszłości nie należy już wznowiać leczenia produktem leczniczym Sulfasalazin EN Krka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sulfasalazyna zmniejsza wchłanianie kwasu foliowego i digoksyny. W przypadku równoczesnego podawania może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych i sulfamidowych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w ciąży mogą stosować produkt leczniczy Sulfasalazin EN Krka tylko w razie zdecydowanej konieczności i w najmniejszych dawkach skutecznych.

Nie zaleca się jego stosowania w ostatnim trymestrze ciąży, ponieważ może wypierać u noworodków bilirubinę z jej połączeń z białkami osocza i doprowadzać do żółtaczki jąder podkorowych. U noworodków z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może wywoływać niedokrwistość hemolityczną.

Bardzo małe ilości sulfasalazyny przenikają do pokarmu matki, dlatego ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych u zdrowych noworodków z tego powodu jest nieistotne.

Do komplikacji mogłoby ewentualnie dojść u wcześniaków i noworodków z innych grup ryzyka. Inaczej jest w przypadku sulfapyridyny, która osiąga w pokarmie matki 40% stężenia w osoczu, gdzie wiąże się z białkami w umiarkowanym stopniu. Ponieważ działanie sulfasalazyny u dzieci nie jest dostatecznie przebadane, nie zaleca się kobietom karmiącym piersią jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sulfasalazin EN Krka i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sulfasalazin EN Krka nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane sulfasalazyny są przede wszystkim związane z dużym stężeniem sulfapyridyny we krwi, szczególnie u pacjentów, u których jej metabolizowanie przebiega wolniej (osoby z wolno przebiegającą acetylacją).

Działania niepożądane występują częściej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$),
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- często: potencjalnie śmiertelna leukopenia, neutropenia, makrocytemia
- rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, małopłytkowość
- bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna, methemoglobinemia, niedokrwistość z ciałkami Heinsa, hipoproteinemia, limfadenopatia, eozynofilia

Zaburzenia układu immunologicznego

- bardzo rzadko: niezależnie od dawki mogą wystąpić następujące działania niepożądane: choroba posurowicza, uogólnione wykwity skórne, wysypka wielopostaciowa, zapalenie skóry złuszczone, nadwrażliwość na światło, gorączka polekowa, zapalenie okostnej oczodołu, spojówkowe i twardówkowe guzki, zapalenie tętnic, świąd, pokrzywka i rumień

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- często: zmniejszenie apetytu
- niezbyt często: u pacjentów z porfirią może dojść do przyspieszenia ostrego ataku.

Zaburzenia psychiczne

- niezbyt często: depresja, bezsenność
- rzadko: omamy

Zaburzenia układu nerwowego

- często: bóle głowy
- rzadko: neuropatia obwodowa, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drgawki, ataksja
- bardzo rzadko: zapalenie opon jałowe

Zaburzenia ucha i błędnika

- rzadko: szумы uszne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- rzadko: nacieki w tkance płucnej, duszność, kaszel
- bardzo rzadko: zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych

Zaburzenia żołądka i jelit

- rzadko: wymioty, nudności
- niezbyt często: biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przyusznicy
- bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- rzadko: zapalenie wątroby, żółto-pomarańczowe zabarwienie moczu, skóry lub miękkich soczewek kontaktowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- bardzo rzadko: zgłaszano przypadki zespołu Stevens-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozpływnej (ang. TEN) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- rzadko: zespół nerczycowy, krwimocz, krystaluria, białkomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- niezbyt często: oligospermia i bezpłodność u mężczyzn, przemijająca po odstawieniu leku

Badania diagnostyczne

- niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności amylazy, fosfatazy alkalicznej oraz wątrobowych aminotransferaz w surowicy

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

4.9 Przedawkowanie

Nadmierne dawki sulfasalazyny wywołują nudności, wymioty i bóle brzucha. Po bardzo dużych dawkach mogą wystąpić: bezmocz, krystaluria, krwimocz oraz objawy podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego (drgawki).

Toksyczność produktu leczniczego jest proporcjonalna do stężenia sulfapirydyny w surowicy.

Postępowanie: zapobieganie wchłanianiu leku (wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka, wlewy doodbytnicze), alkalizacja moczu, wzmożona diureza. W przypadku bezmoczu lub uszkodzenia nerek należy ograniczyć podaż płynów i elektrolitów.

Skuteczność leczenia można weryfikować kontrolując stężenie sulfapirydyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Przewód pokarmowy i metabolizm. Leki przeciwzapalne. Kwas aminosalicylowy i podobne leki.

Kod ATC: A07EC01

Sulfasalazyna jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym. Działa immunosupresyjnie głównie w obrębie tkanki łącznej, ścianie jelit i w płynach surowiczych, gdzie osiąga najwyższe stężenia. Lepiej znane są działania metabolitów sulfasalazyny, działających miejscowo w ścianie jelit i układowo.

Sulfapirydyna przypuszczalnie hamuje działanie cytotoksycznych leukocytów i transformację limfocytów. Przeciwzapalne działanie kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyny) odgrywa prawdopodobnie najważniejszą rolę w leczeniu stanów zapalnych jelit. Działanie to jest przede wszystkim miejscowe i polega na hamowaniu cyklicznej oksygenazy i oksygenazy lipidowej, co zapobiega syntezie prostaglandyn, leukotrienów i innych mediatorów zapalenia.

Prawdopodobnie wiąże również wolne rodniki tlenowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Około 30% przyjętej dawki sulfasalazyny wchłania się z jelita cienkiego, pozostałe 70% zostaje rozłożone, przy udziale bakterii jelitowych, do sulfapirydyny i kwasu 5-aminosalicylowego.

Najwyższe stężenia sulfasalazyny i jej metabolitów znacznie się różnią u poszczególnych pacjentów; u osób z powolną acetylacją są znacznie wyższe, częściej również występują działania niepożądane.

Sulfasalazyna osiąga najwyższe stężenia w surowicy w ciągu 3-12 godzin, silnie wiąże się z białkami osocza i tkanką łączną.

Znaczna część wchłoniętej sulfasalazyny jest wydzielana do jelit z żółcią, niewielka część wydala się w postaci niezmienionej z moczem. Okres biologicznego półtrwania sulfasalazyny wynosi 5-10 godzin.

Większość uwolnionej sulfapirydyny wchłania się z jelit i osiąga najwyższe stężenie w surowicy w ciągu 12 - 24 godzin po zażyciu produktu leczniczego.

Metabolizowana jest w wątrobie (acetylacja, hydroksylacja i wiązanie z kwasem glukuronowym) i wydala się z moczem.

Jej okres biologicznego półtrwania wynosi 6 - 14 godzin, w zależności od szybkości acetylacji. Tylko 30% kwasu 5-aminosalicylowego ulega wchłonięciu, acetylacji w wątrobie i wydaleniu z moczem.

Pozostała część wydala się w postaci niezmienionej z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej wykazały, że sulfasalazyna praktycznie nie wykazuje toksycznego działania u myszy i szczurów. Wartość LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi u szczurów 12500 mg/kg mc. W badaniach płodności na szczurach i królikach stwierdzono słabszą płodność u samców, którym podawano sulfasalazynę w dawkach 6-krotnie wyższych od dawki zwykle stosowanej u ludzi.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że sulfasalazyna może uszkadzać chromosomy w ludzkich limfocytach. Do uszkodzenia chromosomów dochodzi prawdopodobnie w wczesnej fazie G1 podziału mitotycznego komórek.

Długotrwałe podawanie sulfonamidów szczurom doprowadzało u nich do zmian złośliwych w tarczycy. Rakotwórczy potencjał sulfonamidów stwierdzono również u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Tlenek żelaza żółty (E 172)
Talk
Trietylu cytrynian
Makrogol 6000
Karmeloza sodowa
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al, w tekturowym pudełku

Opakowania: 50, 100 i 300 tabletek dojelitowych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/2833

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.09.1980 r. / 29.06.1999 r. / 21.09.2004 r. / 16.06.2005 r./ 29.10.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO