

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020203
BG/MK/MP-48302
29-10-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сулфасалазин ЕН 500 mg стомашно-устойчиви таблетки
Sulfasalazin EN 500 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 500 mg сулфасалазин (*sulfasalazine*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Таблетките са кръгли, леко двойноизпъкнали, с бледокафеникав цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лекарството се препоръчва за

- лечение на остри пристъпи и обостряне на болестта на крон, улцерозен колит и проктит,
- поддържане на ремисия на улцерозен колит и проктит,
- лечение на ревматоиден артрит и ювенилен ревматоиден полиартрит, които не се повлияват достатъчно от нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Сулфасалазин може да се комбинира с кортикостероиди и метронидазол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката трябва да се съобрази с тежестта на заболяването и евентуалните нежелани реакции. Пациентите трябва да приемат таблетките по време на хранене, с чаша течност. Пропуснатата доза трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро, освен в случай, че приближава времето за прием на следващата доза. В такъв случай е необходимо да се приеме само следващата доза по схемата (без да се удвоява).

(a) Улцерозен колит

Възрастни и старческа възраст

Остри пристъпи: 2 до 4 таблетки 4 пъти дневно, могат да бъдат прилагани съвместно със стероиди като част от интензивен терапевтичен режим. Бързото преминаване на таблетките през организма може да понижи ефекта от лекарството.

Вечерният интервал между дозите не трябва да надвишава 8 часа.

Средни по тежест пристъпи: 2 до 4 таблетки 4 пъти дневно, могат да бъдат прилагани съвместно със стероиди.

Леки пристъпи: 2 до 4 таблетки 4 пъти дневно, могат да бъдат прилагани със или без стероиди.

Поддържаща терапия: С настъпване на ремисия, дозата трябва постепенно да се намалява до 4 таблетки на ден. Тази доза трябва да се приема за неопределен период от време, тъй като прекратяването на приема, дори няколко години след остър пристъп, е свързано с четирикратно увеличаване на риска от рецидив.



Педиатрична популация

Дозата трябва да се редуцира пропорционално на телесното тегло.

Остра атака или рецидив: 40-60 mg/kg/ден.

Поддържаща доза: 20-30 mg/kg/ден.

(б) Болест на Крон

При активна болест на Крон, Сулфасалазин ЕН трябва да се прилага както в случаите на пристъпи на улцерозен колит (вж. по-горе).

(с) Ревматоиден артрит

Пациенти с ревматоиден артрит и тези, лекувани за дълъг период от време с НСПВС, могат да имат чувствителен стомах и поради тази причина се препоръчва Сулфасалазин ЕН да се приема както следва:

Пациентите трябва да започнат лечението с 1 таблетка сулфасалазин (500 mg) на ден. Те трябва да увеличават дозата на сулфасалазин постепенно, на седмични интервали, така че след 4 седмици да приемат по 2 таблетки (1 g) 2 до 3 пъти на ден.

Пациентът трябва да започне лечението с прием на една таблетка дневно, като приеманата дозата се увеличава постепенно чрез добавяне на една таблетка на ден през седмичен интервал, докато се достигне прием от една таблетка четири пъти на ден или две таблетки три пъти на ден, в съответствие с толерантността на пациента и клиничния отговор. Намалването на ESR и С-реактивния протеин трябва да съпътства подобряването на ставната мобилност. НСПВС могат да се приемат едновременно със сулфасалазин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, сулфонамиди, салицилати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лекарството не трябва да се прима от пациенти с жълтеница или порфирия.

Лекарството не се препоръчва за деца на възраст под 2 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщава се за сериозни инфекции, свързани с миелосупресия, включително сепсис и пневмония. Пациентите, които развият нова инфекция по време на лечение със сулфасалазин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Прилагането на сулфасалазин трябва да бъде прекратено, ако пациент развие сериозна инфекция. Трябва да се внимава, когато се обмисля употребата на сулфасалазин при пациенти с анамнеза за повтарящи се или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Пълна кръвна картина, включително диференциален брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите, както и тестове за чернодробната функция, трябва да се извършват преди започване на лечение със сулфасалазин и всяка втора седмица през първите три месеца от терапията. През вторите три месеца същите тестове трябва да се правят веднъж месечно и след това - веднъж на всеки три месеца или както е клинично необходимо. Оценка на бъбречната функция (включително анализ на урината) трябва да се извършва при всички пациенти при започване на лечението и поне веднъж месечно през първите три месеца на терапията. След това наблюдението трябва да се извърши според клиничните показания. Наличието на клинични симптоми като възпалено гърло, треска, бледност, пурпура или жълтеница по време на лечението със сулфасалазин може да е показател за миелосупресия, хемолиза или хепатотоксичност. Лечението със сулфасалазин трябва да се прекрати, докато не

са налични резултатите от кръвните изследвания. Моля, вижте точка 4.4 „Влияние върху лабораторни изследвания“.

Сулфасалазин не трябва да се приема от пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция или с кръвни дискразии, освен ако потенциалната полза не надвишава риска.

Сулфасалазин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка алергия или бронхиална астма.

Тежките реакции на свръхчувствителност могат да включват засягане на вътрешни органи, като хепатит, нефрит, миокардит, синдром, подобен на мононуклеоза (т.е. псевдомононуклеоза), хематологични отклонения (включително хематофагична хистиоцитоза) и/или пневмонит, включително еозинофилна инфилтрация.

Пероралният сулфасалазин инхибира абсорбцията и метаболизма на фолиевата киселина и може да причини дефицит на фолиева киселина (вж. точка 4.6), което потенциално може да доведе до сериозни заболявания на кръвта (например макроцитоза и панцитопения). Това може да се нормализира чрез прилагане на фолиева киселина или фолинова киселина (леуковорин).

Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Съобщавани са тежки, животозастрашаващи реакции на системна свръхчувствителност като лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при пациенти, приемащи различни лекарства, включително сулфасалазин (вж. точка 4.8).

Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като треска или лимфаденопатия, могат да са налични, въпреки че обривът не е видим. Ако са налице такива признаци или симптоми, пациентът трябва да бъде оценен незабавно. Сулфасалазин трябва да се прекрати, ако не може да се установи алтернативна етиология за признаците или симптомите.

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, се съобщават много рядко във връзка с употребата на сулфасалазин. Изглежда, че пациентите са изложени на най-висок риск в началото на терапията, като първоначалната поява на симптоми в повечето случаи се наблюдава в рамките на първия месец от лечението. Сулфасалазин трябва да се прекрати при първата поява на кожен обрив, лезии на лигавиците или други признаци на свръхчувствителност.

Тъй като сулфасалазин може да причини хемолитична анемия, той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с G-6-PD дефицит.

Тъй като сулфасалазин причинява образуване на кристалурия и камъни в бъбреците, трябва да се поддържа адекватен прием на течности.

Олигоспермия и безплодие могат да се появят при мъже, лекувани със сулфасалазин. Изглежда, че прекратяването на приема на лекарството може да прекрати тези ефекти в рамките на 2 до 3 месеца.

Някои видове меки контактни лещи с продължително износване могат да бъдат трайно оцветени по време на терапията.

Влияние върху лабораторни изследвания

При пациенти с експозиция на сулфасалазин или неговия метаболит, месаламин/месалазин се съобщава за възможно влияние върху измерванията на норметанефрин в урината чрез течна хроматография, водещо до фалшиво положителен резултат от изследването. Сулфасалазин или неговите метаболити могат да повлияят на абсорбцията на ултравиолетовите



лъчи, особено при 340 nm, както и на някои лабораторни анализи, които използват НАДН или НАДФН за измерване на абсорбцията на ултравиолетовите лъчи около тази дължина на вълната. Примери за такива анализи могат да включват урея, амоняк, LDH, α -HBDH и глюкоза. Възможно е също аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), MB фракцията на креатин киназа (CK-MB), глутамат дехидрогеназа (GLDH) или тироксин да показват повлияване, когато лечението със сулфасалазин се прилага при високи дози. Консултирайте се с лабораторията, която извършва изследванията, относно използваната методология. Необходимо е повишено внимание при тълкуването на тези лабораторни резултати при пациенти, които получават сулфасалазин. Резултатите трябва да се интерпретират във връзка с клиничните находки.

Педиатрична популация

Употребата при деца със системен настъпващ ювенилен ревматоиден артрит може да доведе до реакция на серумна болест; следователно, сулфасалазин не се препоръчва при тези пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употребата на сулфонамиди с антагонисти на фолиева киселина или хипогликемични лекарствени средства може да увеличи ефекта на тези средства.

Съобщава се за намалена абсорбция на дигоксин, което води до нетерапевтични серумни нива, при едновременна употреба с перорален сулфасалазин.

Поради инхибирането на тиопурин метилтрансфераза (TPMT) чрез сулфасалазин, се съобщава за супресация на костния мозък и левкопения, при едновременна употреба на тиопурин 6-меркаптопурин или неговото предлекарство, азатиоприн, с перорален сулфасалазин.

Едновременното приложение на перорален сулфасалазин и метотрексат при пациенти с ревматоиден артрит не променя фармакокинетиката на лекарствата. Отчетена е обаче повишена честота на стомашно-чревни нежелани събития, най-вече гадене.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Проучванията върху размножаване при плъхове и зайци не показват доказателства за вреда за плода. Пероралният сулфасалазин инхибира абсорбцията и метаболизма на фолиевата киселина и може да причини дефицит на фолиева киселина (вж. точка 4.4). Има съобщения за новородени с дефекти на невралната тръба, родени от майки, които са били изложени на сулфасалазин по време на бременността, въпреки че ролята на сулфасалазин при тези дефекти не е установена. Тъй като възможността за увреждане не може да бъде напълно изключена, сулфасалазин трябва да се използва по време на бременност, само ако това е категорично необходимо.

Кърмене

Сулфасалазин и сулфапиридин се екскретират в ниски нива в кърмата. Трябва да се проявява специално внимание, особено при кърмите на недоносени деца или на деца с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Има съобщения за кървави изпражнения или диария при кърмачета, които кърмят от майки, приемащи сулфасалазин. В съобщените случаи, кървавите изпражнения или диарията отзвучават у кърмачето след прекратяване на приема на сулфасалазин от майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на сулфасалазин върху способността за шофиране и работа с машини не е систематично оценяван.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции на сулфасалазин са свързани главно с високи концентрации на сулфапиридин в кръвта, особено при хора, при които метаболизирането и екскретирането му е по-бавно (бавни ацетилатори). Нежеланите лекарствени реакции са по-чести при пациенти с ревматоиден артрит.

Нежеланите реакции, които могат да възникнат по време на лечение със сулфасалазин, се класифицират в следните групи по честота:

- много чести ($\geq 1 / 10$),
- чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$),
- нечести ($\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$),
- редки ($\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$),
- много редки ($< 1 / 10000$)
- с неизвестна честота (не може да се оцени от наличните данни).

Във всяка група нежеланите ефекти са представени в низходяща степен на сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, изброени в системно-органи класове:

Инфекции и инфестации:

- с неизвестна честота: асептичен менингит, псевдомембранозен колит, паротит

Изследвания:

- нечести: повишаване на чернодробните ензими
- с неизвестна честота: индукция на автоантитела

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- чести: левкопения
- нечести: тромбоцитопения
- с неизвестна честота: панцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия, псевдомононуклеоза, хемолитична анемия, макроцитоза, мегалобластна анемия, метхемоглобинемия, анемия на Heinz, хипопротромбинемия, лимфаденопатия, неутропения

Нарушения на нервната система

- чести: замаяност, главоболие, нарушения на вкуса
- с неизвестна честота: енцефалопатия, периферна невропатия, нарушения на миризмата, атаксия, конвулсии

Нарушения на очите:

- с неизвестна честота: конюнктивална и склерална инфекция

Нарушения на ухото и лабиринта:

- чести: шум в ушите
- с неизвестна честота: световъртеж

Сърдечни нарушения:

- с неизвестна честота: алергичен миокардит, перикардит, цианоза

Съдови нарушения:

- с неизвестна честота: бледност, васкулит

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

- чести: кашлица
- нечести: диспнея
- с неизвестна честота: интерстициална белодробна болест, еозинофилна инфилтрация, фиброзиращ алвеолит, болка в орофаринкса



Стомашно-чревни нарушения:

- много чести: стомашен дистрес, гадене
- чести: коремна болка, диария, повръщане
- с неизвестна честота: влошаване на улцерозен колит, стоматит, панкреатит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

- чести: протейнурия
- с неизвестна честота: нефротичен синдром, интерстициален нефрит, нефролитиаза, хематурия, кристалурия

Нарушения на метаболизма и храненето:

- чести: загуба на апетит
- нечести: недостиг на фолиева киселина

Нарушения на имунната система:

- с неизвестна честота: анафилаксия, серумна болест, полиартерит нодоза

Хепатобилиарни нарушения:

- чести: жълтеница
- с неизвестна честота: чернодробна недостатъчност, фулминантен хепатит, хепатит, холестатичен хепатит, холестаза

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

- с неизвестна честота: обратима олигоспермия

Психични нарушения:

- нечести: депресия, халюцинации, безсъние

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- чести: пурпура, пруритус
- нечести: алоpecia, уртикария
- много редки: токсична епидермална некролиза
- с неизвестна честота: лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson, екзантема, ексфолиативен дерматит, ангиоедем, токсична пустулодермия, лихен планус, фоточувствителност, еритема, периорбитален оток

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан:

- чести: артралгия
- с неизвестна честота: системен лупус еритематозус, синдром на Sjogren

Вродени, фамилни и генетични нарушения

- с неизвестна честота: може да се ускори настъпването на остра атака при пациенти с порфирия

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

- чести: треска
- нечести: оток на лицето
- с неизвестна честота: жълто оцветяване на кожата и телесните течности, лекарствена треска, генерализирани кожни обриви

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Най-честите симптоми на предозиране, подобно на други сулфонамиди, са гадене и повръщане. Пациентите с нарушена бъбречна функция са изложени на повишен риск от сериозна токсичност.

Лечението е симптоматично и трябва да бъде поддържащо, включително алкализирание на урината. Пациентите трябва да се наблюдават за развитие на метхемоглобинемия или сулфхемоглобинемия. Ако възникнат, трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аminosалицилова киселина и други подобни средства, АТС код: A07EC01.

Сулфасалазинът се метаболизира от бактериите в дебелото черво до сулфапиридин и месалазин. И трите съединения имат фармакологични ефекти, главно имуномодулиращи, антибактериални и промяна в каскадата на арахидоновата киселина, както и в активността на някои ензими. Общият резултат е намаляване на активността на някои възпалителни заболявания, а именно улцерозен колит, болест на Crohn и ревматоиден артрит. При ревматоиден артрит ефектът на лекарството е променящ хода на заболяването, за период от един до три месеца. Смята се, че месалазинът не предизвиква този ефект. Подобрието на ESR и CRP и прогресия (Larsen или Sharp Index) са показали значително понижение при ранно започнали терапията пациенти, в сравнение с лечение с плацебо или хидроксихлорохин в продължение на две години. Постигнатият ефект се запазва след спиране на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Около 90% от дозата на сулфасалазин (SU) достига до дебелото черво, където чревните бактериите разделят лекарството на сулфапиридин (SP) и месалазин (ME). Повечето SP се абсорбира или хидроксилира, или глюкорониране и в урината се появява смес от непроменен и от метаболизиран SP. Част от ME се поема и ацетилира в стената на дебелото черво, така че бъбречната екскреция е главно на ацетилиран ME (Ac-ME). SU се отделя с жлъчката и урината.

Проучвания със сулфасалазин не показват статистически значими разлики в основните параметри в сравнение с еквивалентна доза SU на прах, а данните по-долу се отнасят до обикновените таблетки. По отношение на употребата на сулфасалазин при заболяване на червата, няма доказателства, че системните нива имат клинично значение, различно от това по отношение на честотата на НЛР. Тук нивата на SP над и около 50 ug/mL са свързани със значителен риск от НЛР, особено при бавни ацетилатори. За SU, приет като единична перорална доза от 3 g: пиковите плазмени нива на SU настъпват след 3-5 часа, елиминационният полуживот е 5,7 + 0,7 часа, а времето на преминаване е 1,7 часа.

По време на поддържащата терапия бъбречният клирънс е: 7.2 + 1.7 ml/min за SU, 9.9 + 1,9 ml/min за SP и 100 + 20 ml/min за Ac-ME. Свободен SP първоначално се появява в плазмата 4,3 часа след прием на еднократна перорална доза с абсорбиционен полуживот 2,7 часа.



Елиминационният полуживот се изчислява на 18 часа. Що се отнася до месалазин, в урината се наблюдава само Мс-МЕ (несвързан МЕ), като ацетилирането вероятно е постигнато в голяма степен в лигавицата на дебелото черво.

След доза от 3 g SU, lag-time на дозата е 6,1 + 2,3 часа, а плазмените нива на общ МЕ са под 2 µg/ml. Времето на полуживот при урина екскреция е 6,0 + 3,1 часа, а полуживотът при абсорбция въз основа на тези цифри е 3,0 + 1,5 часа. Константата на бъбречен клирънс е 125 ml/mi, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация (GFR).

При ревматоиден артрит няма данни, които да предполагат различна информация от гореизложената.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма значими предклинични данни за лекарството, които са в допълнение към настоящата информация, описана в другите точки на Кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- *ядро на таблетката:*

повидон

прежелатинизирано нишесте

магнезиев стеарат (E572)

силициев диоксид, колоиден безводен

- *обвивка:*

кополимер на метакрилова киселина - етил акрилат (1:1)

талк (E553b)

титанов диоксид (E171)

железен оксид, жълт (E172)

триетил цитрат (E1505)

кармелоза натрий (E 466)

макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Алуминиево фолио/PVC фолио): 50 стомашно-устойчиви таблетки (5 блистерни опаковки с по 10 таблетки), в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20020203

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.03.2002

Дата на последно подновяване: 17.09.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

