

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SULFASALAZIN EN gastro-resistant tablets 500 mg

СУЛФАСАЛАЗИН EN стомашно-устойчиви таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	Подпис:
4/7.08.08	1-0589/17.09.07 M. M. M.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ1 стомашно-устойчива таблетка съдържа 500 mg сулфасалазин (*sulfasalazine*)

Списъка на помощните вещества виж 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки: кръгли, двойноизпъкнали, леко кафеникави таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Този лекарственият продукт е показан за:

- лечение на остри пристъпи и екзацербации на болестта на Крон, улцерозен колит и проктит,
- поддържане на ремисии на улцерозен колит и проктит
- за лечение на ревматоиден артрит и ювенилен ревматоиден полиартрит, които не се повлияват от нестероидни противовъзпалителни средства.

Sulfasalazin EN 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. Стомашно-устойчивите таблетки трябва да се поглъщат цели тъй като обвивката на таблетката редуцира нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт. Пропуснатата доза трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро, освен в случай, че приближава времето за прием на следващата. В такъв случай е необходимо пациентът да вземе само следващата доза в схемата (без да я удвоява).

• Остри пристъпи на улцерозен колит, проктит и болест на Крон

Възрастни и подрастващи над 16 годишна възраст: трябва да приемат 2 до 4 таблетки (1 g до 2 g) 4 пъти дневно.

Деца над 2 годишна възраст трябва да приемат 40 до 60 mg/ kg сулфасалазин дневно.

Деца между 35 и 50 kg тегло могат да приемат по 1 таблетка 4 пъти дневно.

Лекарственият продукт не е подходящ за деца с тегло, по-малко от 35 kg.

Разтрошаването на таблетката ще разруши стомашно-чревната обвивка и така ще се повишат случаите на гастроинтестинални реакции.

След постигане на ремисия, дозировката трябва постепенно да се редуцира.

• За поддържане на ремисия на улцерозен колит и проктит

Продължителността на лечението е неограничено.





Препоръчителната поддържаща дозировка за възрастни и подрастващи над 16 годишна възраст: достатъчен е прием на 1 таблетка (500 mg) 4 пъти дневно.

Препоръчителната доза при деца над 2 годишна възраст е 20 до 30 mg/ kg дневно, затова таблетките не са подходящи за деца с тегло по-малко от 35 kg. Разчупването на таблетката ще доведе до разрушаване на стомашно-чревното покритие и в резултат на това може да се наблюдават повече гастроинтестинални реакции. Препоръчителната дозировка при деца, по-тежки от 65 kg е 1 таблетка 4 пъти дневно.

• **Ревматиден артрит и ювенилен ревматоиден полиартрит**

Препоръчителната дозировка при възрастни и подрастващи над 16 годишна възраст е 2 до 3 g дневно. Пациентите трябва да започнат лечението с 1 таблетка (500 mg) сулфасалазин дневно. Те трябва да повишават дозата на сулфасалазин постепенно, на седмични интервали, и така след 4 седмици те да приемат 2 таблетки (1 g) 2 до 3 пъти дневно. Клиничният ефект се наблюдава след 6 до 10 седмици от началото на лечението. Лекарственият продукт трябва да се приема поне 6 месеца.

На децата над 6 годишна възраст трябва да им се дава 30 до 50 mg/ kg сулфасалазин дневно, разделен на 2 или 3 приема. Децата ще понесат лекарствения продукт по-добре, ако началната доза е три или четири пъти по-ниска (т.е. 1 таблетка вечер) отколкото препоръчителната доза и тя да се повишава постепенно. Максималната дневна доза не трябва да превишава 2 g (4 таблетки).

Препоръчителни дневни дози при деца над 6 годишна възраст

Телесно тегло	Препоръчителна дозировка
по малко от 20 kg	не се препоръчва
20-29 kg	2 x 1 таблетка (2 x 500 mg)
30-39 kg	2 x 1 таблетка или 3 x 1 таблетка (2 x 500 mg или 3 x 500 mg)
40-49 kg	3 x 1 таблетка или 2 x 2 таблетки (3 x 500 mg или 2 x 1000 mg)
50 kg и повече	2 x 2 таблетки (2 x 1000 mg)

4.3. Противопоказания

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при пациенти с данни за свръхчувствителност към сулфасалазин или към някое от помощните му вещества, сулфонамиди или салицилати, както и при болни, страдащи от остра порфирия или гранулоцитопения.

Този лекарствен продукт не се препоръчва при деца под двегодишна възраст и при деца с ювенилен ревматоиден полиартрит под 6 годишна възраст, тъй като досега не са доказани безопасността и ефективността в тази възрастова група.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Преди започване на лечение със сулфонамиди, и понякога по време на терапевтичния курс, се препоръчва провеждане на лабораторно изследване на кръвта (пълна кръвна картина в началото на лечението, един до два пъти месечно, а след това на всеки 3 - 6 месеца), и на урината (особено при болни с бъбречно увреждане).

По време на лечението е необходимо провеждане на добра хидратация на пациентите. Сулфасалазин трябва да се прилага много внимателно при болни с нарушена бъбречна или чернодробна функции, бронхиална астма и алергия (възможна е



кръстосана свръхчувствителност към фуросемид, тиазидни диуретици, сулфонилурейни производни и инхибитори на карбоанхидразата). При възникване на алергия или други тежки нежелани реакции, лечението със Sulfasalazine EN трябва незабавно да се преустанови. При по-леки форми на алергия към сулфасалазин е възможна десенсибилизация на пациента.

Лекарственият продукт не се препоръчва при системните форми на ювенилния ревматоиден артрит, защото често предизвиква нежелани реакции, такива като състояние, наподобяващо серумна болест. Типичните признаци и/или симптоми са температура, гадене, повръщане, главоболие, обрив и влошаване на чернодробната функция. Често това са тежки състояния.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Сулфасалазин намалява абсорбцията на фолиева киселина и дигоксин. При едновременно приложение с антикоагуланти и сулфанилурейни производни, лекарственият продукт потенцира техния ефект.

4.6. Бременност и кърмене

Съгласно FDA класификацията, сулфасалазин се класифицира спрямо бременността в категория В.

Sulfasalazine EN може да се предписва на бременни жени само в случай, че употребата на лекарствения продукт е наложителна и при използване на най-ниската ефективна доза. Сулфасалазин не се препоръчва през последния триместър на бременността, тъй като той може да измести билирубина от местата на свързване с плазмените протеини при новородени и да предизвика керниктер. При новородени с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа може да предизвика развитие на хемолитична анемия.

Много малки количества сулфасалазин се излъчват в майчиното мляко и по тази причина опасността от керниктер при здрави новородени бебета е незначителна, което се потвърждава и от досега натрупания опит. Възможно е възникване на проблеми при недоносени деца или други новородени от рисков контингент. Положението със сулфапиридин е различно. Концентрацията на сулфапиридин в майчиното мляко достига до 40% от тази в плазмата, но въпреки това се свързва в умерена степен с плазмените протеини. Тъй като ефектите на сулфапиридин спрямо кърмачетата не са установени, на майките не се препоръчва да кърмят по време на лечението.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения сулфасалазин да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции на сулфасалазина основно са свързани с висока концентрация на сулфапиридин в кръвта, най-вече при хора при които разграждането е забавено (бавни ацетилатори). Нежеланите реакции възникват по-често при пациенти с ревматоиден артрит.

Оценка на честотата:





- много чести $\geq 10\%$
- чести $\geq 1\%$ и $< 10\%$
- нечести $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$
- редки $\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$
- много редки $< 0.01\%$; не известни (не могат да се очакват от наличните данни).

Във всяка група честота, нежеланите реакции са представени по ред на намаляване на сериозността.

Лабораторни резултати

- чести: повишаване на температурата
- нечести: нивата на серумната амилаза, билирубин, алкална фосфатаза и чернодробните трансамлази могат да се повишат.

Нарушения от страна на кръвта и лимфната система

- чести: потенциално фатална левкопения, неутропения, макроцитоза
- редки: агранулоцитоза, мегалобластна анемия, хемолитична анемия, апластична анемия, метхемоглобинемия, анемия на телцата на Хайнц, тромбоцитопения, хипопротромбинемия

Нарушения от страна на нервната система

- чести: главоболие
- редки: периферна невропатия, вертиго, конвулсии, атаксия, халюцинации
- много редки: асептичен менингит

УНГ нарушения

- редки: тинитус

Респираторни, торакални и медиаинални нарушения

- редки: фиброзен алвеолин, инфилтрати в белодробната тъкан, диспнея, кашлица

Гастроинтестинални нарушения

- чести: гадене, повръщане
- нечести: стоматит, паротит.
- много редки: панкреатит

Нарушения от страна на бъбреци и уринарен тракт

- редки: нефротичен синдром, хематурия, кристалурия, протеинурия

Метаболитни нарушения и такива от страна на храненето

- чести: загуба на апетит
- нечести: при пациенти с порфирия може да предизвика остър пристъп.

Нарушения на имунната система

- много редки: в зависимост от дозата могат да възникнат следните нежелани реакции: генерализирана кожна ерупция, епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, фотосензитивни реакции, екзантема мултиформе, серумна болест, лекарствена треска, уртикария, пруритус, лимфаденопатия, периорбитален едем, полиартритис нодоза на конюнктивата и склерата и еозинофилия.

Хепатобилиарни нарушения

- редки: хепатит, жълто-оронжаво оцветяване на урината, кожата или меки контактни лещи.

Нарушения на репродуктивната система и кърменето

- нечести: олигоспермия и мъжки инфертилитет, обратими след прекратяване на приема на лекарствения продукт.

Психиатрични нарушения

- редки: безсъние, депресия



4.9. Предозиране

Прекомерно високите дози предизвикват гадене, повръщане и коремни болки. При прием на много високи дози може да възникнат анурия, кристалурия, хематурия и признаци на токсичност на централната нервна система (конвулсии).

Токсичността е пропорционална на серумните концентрации на сулфапиридин.

Мерки: предотвратяване на абсорбцията (предизвикване на повръщане, стомашна промивка, изпразване на червата), алкализация на урината, форсиране на диурезата. В случай на анурия и/или бъбречна недостатъчност приемането на течности и електролити трябва да бъде ограничено. Ефективността на мерките може да се проследи посредством определяне на серумните концентрации на сулфапиридин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код А 07 ЕС 01 производни на аminosалициловата киселина и подобни химични вещества.

5.1. Фармакодинамични свойства

Sulfasalazine EN е противовъзпалителен лекарствен продукт. Лекарственият продукт притежава имunosупресивно действие; възможно е неговият ефект да бъде значително изразен в съединителната тъкан, чревната стена и серозните течности, където се откриват по-високи концентрации. По-добре са проучени ефектите на двата му метаболита, които притежават локално действие в чревната стена и системно действие. Предполага се, че сулфапиридин възпрепятства действието на естествените килърни клетки и трансформацията на лимфоцитите. При лечението на възпалителни заболявания на червата се приема, че най-важно значение има противовъзпалителното действие на 5-аминосалициловата киселина (мезалазин).

Ефектът предимно е локален; метаболитът потиска циклооксигеназата и липооксигеназата в чревната стена, като по този начин възпрепятства образуването на простагландини, левкотриени и други медиатори на възпалението. Вероятно свързва и свободните кислородни радикали.

5.2. Фармакокинетични свойства

Около 30% от приетия сулфасалазин се абсорбира от тънкото черво; останалите 70% се разграждат от чревните бактерии в дебелото черво до сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина. Максималните серумни концентрации на сулфасалазин и неговите метаболити се различават чувствително при отделните болни; при бавни ацетилятори те са по-високи и се съпровождат с по-чести прояви на нежелани реакции. Максимални серумни концентрации на сулфасалазин се достигат 3 до 12 часа след приема на стомашно-устойчивите таблетки. Свързва се във висока степен с плазмените протеини и съединителната тъкан. Голяма част от абсорбираното количество сулфасалазин се връща с жлъчката в червата; малка част се излъчва в непроменен вид с урината. Времето на полуживот е от 5 до 10 часа.

По-голяма част от освободения сулфапиридин се абсорбира и достига максимални плазмени концентрации от 12 до 24 часа след приема на лекарствения продукт. Метаболизира се в черния дроб (ацетилиране, хидроксилиране и конюгиране глюкуронова киселина) и се излъчва през бъбреците. Времето на полуживот е от 6 до 14 часа, в зависимост от скоростта на ацетилиране.



Около 30% от 5-аминосалициловата киселина се абсорбира и ацетилира в черния дроб и се излъчва през бъбреците. Останалата част се излъчва в непроменен вид с фекалиите.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проведените проучвания по отношение на острата токсичност при мишки и плъхове, било установено, че сулфасалазин е практически нетоксичен. Стойностите на LD₅₀ при орален прием са 12.500 mg/kg при плъхове. При мъжки плъхове и зайци, третирани със сулфасалазин, в дози, превишаващи 6 пъти обичайната доза, използвана при хора, било установено увреждане на фертилитета; при прилагане на същата доза при женски индивиди по време на бременност не били отбелязани данни за увреждане на плода. При проведени *in vitro* проучвания е доказано, че сулфасалазин може да предизвика хромозомно увреждане в човешките лимфоцити. Увреждането на хромозомите вероятно става в ранен етап на делене на митотичната клетка G1.

При плъхове е установено, че продължителното приложение на сулфасалазин води до образуване на злокачествени образувания на щитовидната жлеза; канцерогенният потенциал бил доказан и при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Оцветител сикофарм гелб (E 171), прежелатинизирано нишесте, магнезиев стеарат, колоиден силиций диоксид, титаниев диоксид, карбоксиметилцелулоза натрий, триетил цитрат, кополимер, макрогол 6000, талк

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25^o C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al/PVC фолио).

50 стомашно-устойчиви таблетки от 500 mg в картонена кутия.

6.6 Указания за приготвяне/употреба

Не са необходими специални указания.





**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA; d.d. Novo Mesto, Словения

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

**9. ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО**
435/ 10.12.79 ГОД

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

2 юли 2003

