

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Sulfasalazin Krka EN – Сулфасалазин Крка ЕН гастрорезистентни таблети 500 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 500 mg сулфасалазин.

За целосната листа на екипиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета

Таблетите се округли, благо биконвексни, жолто-кафени по боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот е наменет за:

- терапија на акутен почеток и влошување на Кророва болест, улцеративен колитис и проктитис,
- одржување на ремисија на улцеративен колитис и проктитис,
- терапија на ревматоиден артритис и јувенилен идиопатски хроничен полиартритис на кои не делува терапија со нестероидни анти-инфламаторни лекови.

Сулфасалазин Крка ЕН може да се комбинира со кортикостероиди и метронидазол.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето треба да се прилагоди во согласност со тежината на болеста и можните несакани дејства. Таблетите треба да се земаат за време на оброк со чаша течност. Гастро-резистентните таблети треба да се голтаат цели затоа што нивната обвивка ги намалува несаканите дејства кои се јавуваат на ниво на гастроинтестиналниот тракт.

Пропуштената доза треба да се земе колку што е можно побрзо освен ако е веќе време за следната доза. Во таков случај, прескокнете ја пропуштената доза и земете ја следната доза во вообичаеното време.

Акутен почеток на улцеративен колитис и проктитис и Кророва болест

Возрасните и децата над 16 години треба да земаат 2 до 4 таблети (1 до 2 g) 4 пати дневно.

Кај децата над 2 години може да се даде 40 до 60 mg од лекот на kg телесна тежина дневно.

Со предизвикување на ремисија, дозата треба постепено да се намалува.

Одржување на ремисија на улцеративен колитис и проктитис

Препорачана доза за одржување за возрасни и деца над 16 години е 1 таблета (500 mg) 4 пати дневно.



1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кај децата над 2 години може да се даде 20 до 30 mg сулфасалазин на kg телесна тежина дневно.

Времетраењето на терапијата на одржување е неограничено.

Ревматоиден артритис и јувенилен идиопатски хроничен полиартритис

Препорачана доза за возрасни и деца над 16 години е 2 до 3 g дневно. Терапијата треба да се започне со 1 таблета (500 mg) сулфасалазин дневно. Дозата треба постепено да се зголемува, на неделни интервали, така што по 4 недели се земаат 2 таблети (1 g) 2 до 3 пати дневно. Клиничкото дејство вообичаено се забележува за 6 до 10 недели од лекувањето.

Лекот треба да се зема најмалку 6 месеци.

Кај децата на возраст над 6 години може да се даде 30 до 50 mg сулфасалазин на kg телесна тежина дневно во 2 или 3 поделени дози. Терапијата треба да се започне со 1/3 или 1/4 од препорачаната доза на одржување, на пример 1 таблета навечер. Дозата на сулфасалазин треба постепено да се зголемува, на неделни интервали, се до постигнување на препорачаната доза. Максималната дневна доза не смее да надмине 2 g (4 таблети).

Посебни групи на пациенти

Употреба кај постари пациенти

Се препорачуваат нормални дози на сулфасалазин за возрасни.

Употреба кај пациенти со ренална инсуфициенција

Потребна е претпазливост кај пациенти со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 60 ml/min) (погледнете во точка 4.4). Се препорачуваат нормални дози на сулфасалазин за возрасни. Пред започнување на терапијата и повремено за време на терапијата, се препорачува контрола на урината. За време на терапијата треба да се обезбеди добра хидратација на пациентот.

Употреба кај пациенти со хептална инсуфициенција

Потребна е претпазливост кај пациенти со хепатална инсуфициенција (погледнете во точка 4.4). Се препорачуваат нормални дози на сулфасалазин за возрасни.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, сулфонамиди, салицилати или на некој од екипиенсите.

Пациентите со акутна порфирија и пациентите со агранулоцитопенија не треба да го земаат овој лек.

Не се препорачува употреба на овој лек кај деца до 6 години со хронична инфламаторна болест на цревата и кај деца до 6 години со јувенилен идиопатски хроничен полиартритис затоа што безбедноста и ефикасноста на третманот не се утврдени. Исто така, не се препорачува кај системската форма на јувенилен идиопатски хроничен полиартритис затоа што често може да предизвика несакани дејства, вклучувајќи состојба слична на серумска болест.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред терапијата со сулфасалазин и повремено за време на терапијата (еднаш до два пати месечно на почетокот на терапијата, потоа на секои 3 до 6 месеци), се препорачува лабораториска анализа на крвта (комплетна крвна слика) и анализа на урината.

За време на терапијата треба да се обезбеди добра хидратација на пациентот.



1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

За време на терапијата со сулфасалазин потребно е посебно внимание кај пациентите со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 60 ml/min) или хепатална инсуфициенција, бронхијална астма и алергија (можна е вкргтена преосетливост со фуроcемид, тиазидни диуретици, деривати на сулфониуреа и јаглeрод анхидраза инхибитори).

Кај поблагн форми на алергија на сулфасалазин, пациентите можат да се десензитизираат.

При употреба на Сулфасалазин Крка ЕН беа пријавени живото-загрозувачки кожни реакции односно Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN).

Пациентите треба да се советуваат за можните знаци и симптоми на SJS и TEN и внимателно да се следат заради кожни реакции. Највисок ризик за појава на SJS или TEN е во тек на првите недели од терапијата.

Доколку се појават знаци на SJS или TEN (како прогресивен кожен исип пропратен често со пликови и мукозни лезии), терапијата со Сулфасалазин Крка ЕН треба да се прекине.

Најдобри резултати во третманот на SJS и TEN се постигнуваат со рана дијагноза и навремен прекин на лековите одговорни за алергиски реакции. Раниот прекин на терапијата е поврзан со подобра прогноза.

Доколку кај пациентот се појави SJS или TEN со употребата на Сулфасалазин Крка ЕН, лекот не смее повеќе да се дава кај овој пациент.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Сулфасалазинот ја намалува апсорпцијата на фолната киселина и дигоксин.

При истовремена администрација со антикоагуланси или сулфонамидни хипогликемици, го потенцира нивното дејство.

4.6 Бременост и досење

Податоците од ограничен број на изложени бремености покажуваат дека сулфасалазинот нема несакани дејства врз бременоста или здравјето на фетусот/новороденчето. До сега, не се достапни други релевантни епидемиолошки податоци. Потребна е претпазливост при препишување на овој лек кај бремени жени. Бремените жени може да го земаат сулфасалазинот само кога е навистина неопходно и во најниската ефикасна доза. Не се препорачува употреба на сулфасалазинот во последното тромесечје од бременоста затоа што може да го помести билирубинот од неговите места на врзување на плазма протеините и да предизвика керниктерус кај новороденчињата. Кај новороденчињата со дефициенција на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа, може да предизвика хемолитична анемија.

Многу мала количина на сулфасалазин се излучува во мајчиното млекото. Според тоа, можноста за керниктерус кај здраво новороденче е занемарлива што е исто така докажано во пракса. Потешкотин може да се појават кај предвременно родени бебиња или други новороденчиња кај кои постои ризик. Состојбата со сулфапиридинот е различна. Неговите концентрации во млекото се приближно 40% од концентрациите во плазмата. Сепак, сулфапиридинот само умерено се врзува со плазма протеините. Дејствата на сулфасалазинот врз доенчињата не се доволно испитани, затоа не се препорачува доене за време на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Сулфасалазин Крка ЕН нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства



1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Несаканите дејства од сулфасалазинот се претежно поврзани со високите концентрации на сулфапиридинот во крвта, особено кај луѓето кај кои неговата деградација е поспора (бавни ацетилатори). Несаканите дејства се почести кај пациенти со ревматоиден артритис.

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со сулфасалазин се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките од секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала тежина.

Честота на несакани дејства по поединечни органски системи:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- чести: леукопенија, неутропенија, макроцитоза
- помалку чести: мегалобластна анемија, хемолитична анемија, агранулоцитоза, тромбоцитопенија
- многу ретки: апластична анемија, метхемоглобинемия, Heinz body анемија, хипопротромбинемия, лимфаденопатија, еозинофилија

Нарушувања на имунолошкиот систем

- многу ретки: серумска болест, генерализиран кожен исип, егзантема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, фотосензитивни реакции, покачена телесна температура предизвикана од лекот, периорбитален едем, полиартеритис нодоза на конјуктивата или корнеата, уртикарија, пруритус, црвенило

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- чести: анорексија
- помалку чести: кај пациенти со порфирија, сулфасалазинот може да предизвика акутен почеток на болеста

Психијатриски нарушувања

- помалку чести: депресија, несоница
- ретки: халуцинации

Нарушувања на нервиот систем

- чести: главоболка
- ретки: периферна невропатија, вртоглавица, конвулзии, атаксија
- многу ретки: асептичен менингитис

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт

- помалку чести: тинитус

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- реки: пулмонални инфилтрати, диспнеа, кашлица
- многу ретки: фиброзирачки алвеолитис

Гастроинтестинални нарушувања

- чести: гадењс, повраќање



1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- помалку чести: дијареа, стоматитис, паротитис
- ретки: панкреатитис

Хепатобилијарни нарушувања

- ретки: хепатитис; урината, кожата или меките контактни леќи можат да станат портокалово-жолти

Ренални и уринарни нарушувања

- ретки: нефротичен синдром, хематурија, протеинурија, кристалурија

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- многу ретки: тешки кожни несакани реакции, како Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза (погледнете во точка 4.4)

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- помалку чести: реверзибилна олигоспермија, реверзибилна неплодност кај мажи

Испитувања

- помалку чести: покачени нивоа на серум амилаза, билирубин, алкална фосфатаза и хепатални трансминази

Доколку се појават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Премногу високи дози предизвикуваат гадење, повраќање и стомачна болка. При многу високи дози може да се појави анурија, кристалурија, хематурија и знаци на токсичност на централниот нервен систем (конвулзии).

Токсичноста е пропорционална со серумските концентрации на сулфапиридин.

Мерки: превенција на апсорпцијата (повраќање, гастрична лаважа, празнење на цревата), алкализација на урината, форсирана диуреза. Доколку дојде до анурија или ренални нарушувања, треба да се ограничи земањето на течности и електролити. Ефикасноста на мерките може да се следи преку мерење на серумските концентрации на сулфапиридин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: аminosалицилна киселина и слични лекови, АТС код: A07EC01. Сулфасалазинот (салазосулфапиридин) има имунисупресивно, антиинфламаторно и антимикумно дејство. Неговото дејство претежно се должи на неговите два метаболити кои дејствуваат локално во сидот на цревата и системски. Се смета дека сулфапиридинот ја инхибира активноста на природните клетки убијци (NK клетки) и лимфоцитната трансформација. Антиинфламаторното дејство на 5-аминисалицилната киселина се смета дека е најважното дејство во третманот на интестиналните инфламаторни заболувања затоа што ја инхибира циклооксигеназата и липооксигеназата во цревниот сид и на тој начин го спречува формирањето на простагландини, леукотриени и други медијатори на инфламација. Исто така се смета дека ги врзува и слободните кислородни радикали. Сулфасалазинот нема анастетско дејство.

5.2 Фармакокинетика

SmPCPIL048780_2	25.03.2014 – Updated: 25.03.2014	Page 5 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Апсорпција

Приближно 30% од внесениот сулфасалазин се апсорбира во тенкото црево; останатите 70% се разградуваат од цревните бактерии во дебелото црево до сулфапиридин и 5-аминосалицилна киселина.

Дистрибуција

Постојат големи интериндивидуални разлики во максималните серумски концентрации на сулфасалазин и неговите метаболити; кај спори ацетилатори, тие се многу повисоки и се поврзани со почеста појава на несакани дејства.

Сулфасалазинот постигнува максимални серумски концентрации 3 до 12 часа по администрација на гастрорезистентните таблети. Во висок процент се врзува за плазма протеините и сврзното ткиво. Голем дел од апсорбираната количина на сулфасалазин се враќа во цревата преку жолчката; мал дел се излучува непроменет во урината. Полу-животот на елиминација на сулфасалазинот изнесува 5 до 10 часа.

Поголемиот дел од ослободениот сулфасалазин се апсорбира и постигнува максимални серумски концентрации 12 до 24 часа по администрацијата на лекот.

Метаболизам и елиминација

Сулфапиридинот се метаболизира во црниот дроб (ацетилација, хидроксилација и конјугација со глюкуронска киселина) и се елиминира преку бубрезите. Полу-животот на елиминација е 6 до 14 часа, во зависност од стапката на ацетилација.

Само приближно 30% од 5-аминосалицилната киселина се апсорбира, ацетирана во црниот дроб и се елиминира преку бубрезите. Останатиот дел се излучува непроменет преку фекасот.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Студиите за акутна токсичност покажаа дека сулфасалазинот е приближно нетоксичен кај глувци и стаорци. Пероралните LD₅₀ вредности кај стаорците беа 12,500 mg/kg.

Кај стаорците и зајациите кои примаа дози на сулфасалазин 6 пати поголеми од вообичаената доза кај луѓето беше забележана намалена плодност кај мажјаците. Истите дози дадени кај женките за време на гестацискиот период не беа штетни за фетусот.

In vitro тестовите покажаа дека сулфасалазинот може да предизвика хромозомско оштетување на лимфоцитите кај човекот. Хромозомското оштетување се смета дека се случува во раната G1 фаза од митотичниот клеточен циклус. По долготрајна администрација на сулфонамиди кај стаорци, беа забележани малигности на тироидната жлезда. Канцероген потенцијал на сулфонамидите беше исто така забележан кај глувци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Гастро-резистентни таблети

- *Јадро на таблетата:*

повидон
прежелатинизиран скроб
магнезиум стеарат (E572)
колоидна безводна силика

- *Обвивка на таблетата:*

метакрилна киселина – етил акрилат кополимер (1:1)
талк (553b)



SmPCPIL048780_2	25.03.2014 – Updated: 25.03.2014	Page 6 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

титаниум диоксид (E171)
жолт железо оксид (E172)
триетил цитрат (E1505)
кармелоза натриум (E466)
макрогол 6000

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 50 гастрорезистентни таблети (5 блистер пакувања со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

500 mg гастрорезистентни таблети:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 29.12.1995

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

