

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sulfasalazin K-EN 500 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje sulfasalazinum cum povidono 535 mg, což odpovídá sulfasalazinum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis tablety: kulaté, hladké, nahnědlé, nepatrně bikonvexní enterosolventní tablety se zkosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k léčbě:

- akutních atak či exacerbací a k udržení remise ulcerózní kolitidy a proktitidy,
- akutních atak či exacerbací Crohnovy choroby,
- revmatoidní artritidy a juvenilní idiopatické artritidy, která nereaguje na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky nebo kde je není možné použít.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je třeba upravit vzhledem k závažnosti onemocnění a k možným nežádoucím účinkům.

Akutní ataka ulcerózní kolitidy, proktitidy, Crohnovy choroby

Dospělí a dospívající starší než 16 let: Doporučená dávka je 1 až 2 g sulfasalazinu (2 až 4 tablety) 4x denně. Při ústupu symptomů má být dávka postupně snižována.

Děti s tělesnou hmotností vyšší než 35 kg a dospívající do 16 let: Doporučená denní dávka je 40 až 60 mg sulfasalazinu na kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 až 4 dávek, tj. 1 tableta 3 až 4x denně. Pokud jsou pacienti v remisi, má být dávka postupně snižována.

Udržování remise ulcerózní kolitidy, proktitidy

Léčba může trvat neomezeně dlouho.

Dospělí a dospívající starší než 16 let:

Doporučená udržovací dávka je 500 mg sulfasalazinu (1 tableta) 4x denně.

Děti a dospívající do 16 let:

Doporučená udržovací dávka je 20 až 30 mg sulfasalazinu na kg tělesné hmotnosti denně, rozdělená do 3 až 4 dávek.

Revmatoidní artritida a juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající starší než 16 let je 2 až 3 g sulfasalazinu denně (4 až 6 tablet). Pacienti mají začít léčbu 1 tabletou sulfasalazinu (500 mg) denně. Dávka má být postupně zvyšována tak, aby po 4 týdnech nemocní užívali 1 g (2 tablety) 2x až 3x denně. Klinický účinek se projevuje po 6 až 10 týdnech léčby. Přípravek má být užíván po dobu nejméně 6 měsíců.

Doporučená denní dávka pro děti starší než 6 let je 30 až 50 mg sulfasalazinu/kg tělesné hmotnosti, rozdělená do dvou až tří dávek. Děti lépe tolerují léčbu, jestliže počáteční dávka je třikrát až čtyřikrát nižší, než je doporučená dávka (1 tableta večer), a tato dávka je postupně zvyšována.

Maximální denní dávka je 2 g (4 tablety).

Použití u dětí při souběžném stavu systémového nástupu juvenilní revmatoidní artritidy může mít za následek reakci podobnou sérové nemoci; proto nemá být sulfasalazin u těchto pacientů používán.

Doporučené dávkování pro děti starší než 6 let

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka sulfasalazinu
méně než 20 kg	nedoporučeno
20-29 kg	2 x 500 mg (2x1 tableta)
30-39 kg	2 x 500 mg nebo 3x 500 mg (2x1 nebo 3x1 tableta)
40-49 kg	3 x 500 mg nebo 2x 1000 mg (3x1 nebo 2x2 tablety)
50 kg a více	2 x 1000 mg (2x 2 tablety)

Způsob podání

Přípravek se užívá při jídle. Tablety se polykají celé (nemají být rozkousány či drceny), aby se snížily nežádoucí účinky na zažívací ústrojí, a zapijí se sklenicí tekutiny. Vynechaná dávka má být užitá co nejdříve. Pokud je téměř čas pro další dávku, nemocný má přípravek užít podle rozpisu (bez zdvojnásobování dávek).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sulfonamidy, thiazidová diuretika, sulfonylureu, inhibitory karboanhydrázy a salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní porfyrie nebo granulocytopenie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny závažné infekce spojené s myelosupresí, včetně sepse a pneumonie. Pacienti, u nichž se během léčby sulfasalazinem rozvine nová infekce, musí být pečlivě sledováni. Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání sulfasalazinu je nutné přerušit. Je třeba postupovat obezřetně, zvažuje-li se použití sulfasalazinu u pacientů s opakující se nebo chronickou infekcí v anamnéze nebo se základním onemocněním, které může pacienty predisponovat k infekcím.

Před zahájením léčby sulfonamidy a během léčby se doporučuje provést laboratorní vyšetření krve (úplný krevní obraz, na počátku léčby jednou až dvakrát měsíčně, poté vždy po 3 až 6 měsících), jaterních enzymů a moči (zejména u nemocných s renálním poškozením).

Pacient má být rovněž poučen, aby okamžitě hlásil jakoukoli bolest v krku, horečku, malátnost, bledost, purpuru, žloutenku nebo neočekávaná nespecifická onemocnění během léčby sulfasalazinem, protože toto může svědčit pro myelosupresi, hemolýzu nebo hepatotoxicitu. V případě výskytu těchto příznaků je třeba léčbu okamžitě přerušit, a to ještě před vyhodnocením výsledků krevních testů. Viz bod 4.4 „Interference s laboratorními testy“.

Perorálně podaný sulfasalazin inhibuje absorpci a metabolismus kyseliny listové a může způsobit její nedostatek (viz bod 4.6), což může mít za následek závažné poruchy krve (např. makrocytózu a

pancytopenii). Toto může být normalizováno podáváním kyseliny listové nebo kyseliny folinové (leukovorin).

U pacientů s deficitem glukosa-6-fosfát dehydrogenázy má být sulfasalazin používán s opatrností, protože může způsobit hemolytickou anemii.

Vzhledem k tomu, že sulfasalazin způsobuje vylučování krystalů močí a tvorbu ledvinových kamenů, je třeba během léčby zajistit správnou hydrataci nemocných.

Opatrnosti je třeba u nemocných se sníženými renálními či hepatálními funkcemi, bronchiálním astmatem a závažnou alergií v anamnéze. U pacientů s hypersenzitivitou na furosemid, thiazidová diuretika, deriváty sulfonamoidů a inhibitory karboanhydrázy je přípravek kontraindikován z důvodu možné zkřížené hypersenzitivní reakce.

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití přípravku Sulfasalazin K-EN.

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby.

Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba sulfasalazinem má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládání SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časný přerušování léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití sulfasalazinu, přípravek Sulfasalazin K-EN nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

U pacientů, kteří užívali různá léčiva včetně sulfasalazinu, byly hlášeny závažné život ohrožující systémové hypersenzitivní reakce, jako je např. poléková vyrážka s eozinofilií a celkovými projevy (DRESS) (viz bod 4.8).

Je důležité si uvědomit, že projevy časných manifestací hypersenzitivity, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny i bez zjevných projevů vyrážky. Pokud má pacient tyto symptomy, je třeba je ihned vyšetřit. Pokud nelze určit alternativní etiologii sledovaných symptomů, podávání sulfasalazinu je třeba přerušit.

Závažné reakce přecitlivělosti mohou zahrnovat poškození vnitřních orgánů, například hepatitidu, nefritidu, myokarditidu, syndrom připomínající mononukleózu (tj. pseudomononukleózu), hematologické abnormality (včetně hematofágní histiocytózy) a/nebo pneumonitidu včetně eosinofilní infiltrace.

Při případném výskytu alergie nebo jiných závažných nežádoucích účinků je třeba léčbu sulfasalazinem ihned přerušit. U mírnějších forem alergie na sulfasalazin je možné nemocného desenzibilizovat.

Přípravek není vhodný u pacientů se systémovou formou juvenilní idiopatické artritidy (Stillova choroba) pro častý výskyt nežádoucích účinků, jako jsou změny hodnot v krevním séru.

Interference s laboratorními testy

U pacientů vystavených sulfasalazinu nebo jeho metabolitu mesalaminu/mesalazinu byla několikrát hlášena možná interference se stanovením normetanefrinu v moči kapalinovou chromatografií, vedoucí k falešně pozitivnímu výsledku testu.

Sulfasalazin nebo jeho metabolity mohou interferovat s absorbcí v ultrafialové oblasti, zejména při vlnové délce 340 nm, a být tak příčinou interference s některými laboratorními testy, které využívají NAD(H) nebo NADP(H) k měření absorbance v oblasti této vlnové délky. K těmto testům patří například stanovení močoviny, amoniaku, LDH, α -HBDH nebo glukosy. Není vyloučeno, že při léčbě sulfasalazinem ve vysokých dávkách může také docházet k interferenci s testy na stanovení

alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), kreatinkinázy (CK-MB), glutamátdehydrogenázy (GLDH) nebo tyroxinu. Pokud jde o použitou metodiku, spojte se s laboratorní provádějící testy. U pacientů, kterým je sulfasalazin podáván, je při interpretaci těchto laboratorních výsledků třeba postupovat obezřetně. Výsledky je nutno interpretovat ve spojení s klinickými nálezy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nemocní mohou užívat sulfasalazin souběžně s kortikosteroidy nebo metronidazolem a podobnými antimikrobiálními léky.

Sulfasalazin snižuje absorpci kyseliny listové a digoxinu.

Sulfonamidy zvyšují účinky a toxicitu dikumarolových a indandionových antikoagulancií, hydantoinových antiepileptik, perorálních antidiabetik (deriváty sulfonylmočoviny), léků suprimujících kostní dřeň, hepatotoxických látek, fenylobutazonu a sulfapyrazonu.

Antibiotika mohou ovlivnit střevní flóru a bránit rozkladu sulfasalazinu na kyselinu 5-aminosalicylovou a sulfapyridin.

Při souběžném perorálním podání sulfasalazinu a thiopurinů 6-merkaptopurinu nebo jeho proléčiva azathioprinu byl v důsledku inhibice enzymu thiopurin-methyltransferázy (TPMT) sulfasalazinem zaznamenán útlum kostní dřeně a leukopenie.

Souběžné perorální podání sulfasalazinu a methotrexátu pacientům s revmatoidní artritidou nemělo vliv na farmakokinetiku obou látek. Byl ale hlášen zvýšený výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, zvláště nauzey.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

U mužů léčených sulfasalazinem se může vyskytnout oligospermie a neplodnost. K vymizení těchto účinků dojde během 2 až 3 měsíců po vysazení léku.

Těhotenství

Těhotné ženy smí sulfasalazin užívat pouze v nezbytných případech, a to v nejnižší účinné dávce. Nedoporučuje se užívání v posledním trimestru těhotenství, neboť může vytěšňovat bilirubin z jeho vazebných míst na plazmatických bílkovinách novorozenců, může způsobit hyperbilirubinémii u novorozenců a poškození centrálního nervového systému. U novorozenců s nedostatečnou aktivitou glukosa-6-fosfátdehydrogenázy může způsobit hemolytickou anémii.

Perorálně podaný sulfasalazin inhibuje absorpci a metabolismus kyseliny listové a může způsobit její nedostatek.

Kojení

Do mateřského mléka se vylučuje velmi malé množství sulfasalazinu, a proto je možnost kernikteru u zdravého novorozence zanedbatelná. Problémy mohou nastat u předčasně narozených dětí nebo u jiných rizikových novorozenců.

Koncentrace sulfapyridinu dosahuje v mléce okolo 40 % plazmatické koncentrace, avšak sulfapyridin se pouze mírně váže na plazmatické bílkoviny.

Jelikož účinky sulfasalazinu na kojence nebyly dosud určeny, doporučuje se během léčby sulfasalazinem přerušit kojení.

U kojenců, jejichž matky užívaly sulfasalazin, byly hlášeny případy průjmů nebo stolice s příměsí krve. V případech, kdy byly hlášeny případy průjmů nebo stolice s příměsí krve, oba projevy u dětí ustoupily po vysazení sulfasalazinu u matky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek neovlivňuje psychomotorické schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkově se asi 75 % nežádoucích účinků vyskytne během prvních 3 měsíců po zahájení léčby, a více než 90 % se vyskytne do 6 měsíců. Některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a příznaky mohou být často zmírněny snížením dávky.

Obecné

Sulfasalazin je rozložen střevními bakteriemi na sulfapyridin a 5-amino-salicylát, takže jsou možné nežádoucí účinky jak sulfonamidu, tak i salicylátu. U pacientů, kteří jsou pomalými acetylátory, je pravděpodobnější, že zaznamenají nežádoucí účinky spojené se sulfapyridinem. Nejčastější nežádoucí účinky, které se objevují, jsou nevolnost, bolest hlavy, vyrážka, ztráta chuti k jídlu a zvýšená teplota.

Specifické

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených se sulfasalazinem jsou uvedeny níže v seznamu podle třídy a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)). Pokud byl nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s různými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou v níže uvedeném seznamu uvedeny s četností „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace					pseudomembranózní kolitida, parotitida
Poruchy krve a lymfatického systému		leukopenie	trombocytopenie		pancytopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, pseudomononukleóza, hemolytická anémie, makrocytóza, megaloblastická anémie, anémie s Heinzovými tělísky, methemoglobinemie, neutropenie,
Poruchy imunitního systému					anafylaxe, sérová nemoc, polyarteritis nodosa
Poruchy metabolismu a výživy		ztráta chuti k jídlu			deficit folátu
Psychiatrické poruchy			deprese, halucinace, insomnie		
Poruchy nervového systému		závrať, bolest hlavy, poruchy chuti			aseptická meningitida, encefalopatie, periferní neuropatie, poruchy čichu, ataxie, konvulze
Poruchy oka					konjunktivální a sklerální injekce

Poruchy ucha a labyrintu		tinitus			vertigo
Srdeční poruchy					alergická myokarditida, perikarditida, cyanóza
Cévní poruchy					bledost, vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	dyspnoe		intersticiální plicní onemocnění, eosinofilní infiltrace, fibrózní alveolitida, orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	žaludeční potíže, nauzea	bolest břicha, průjem, zvracení			zhoršení ulcerativní kolitidy, pankreatitida, stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest		žloutenka			selhání jater, fulminantní hepatitida, hepatitida, cholestatická hepatitida, cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		purpura, pruritus	alopecie, kopřivka		poléková vyrážka s eosinofilií a celkovými projevy (DRESS), toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom, exantém, exfoliativní dermatitida, angioedém, toxická pustuloderma, lichen planus, fotosenzitivita, erytém, periorbitální edém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artralgie			systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest		proteinurie			nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, nefrolitiáza, hematurie, vylučování krystalů močí
Poruchy reprodukčního systému a prsu					reversibilní oligospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka	otok obličeje		žluté zbarvení kůže a tělních tekutin
Vyšetření			zvýšení hladin jaterních enzymů		indukce tvorby autoprotilátek

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vysoké dávky sulfasalazinu způsobují nauzeu, zvracení, bolesti břicha a ospalost. Při velmi vysokých dávkách se může vyskytnout anurie, krystalurie a/nebo hematurie, známky toxicity v centrálním nervovém systému (křeče).

Toxicita je úměrná koncentraci sulfapyridinu v krevním séru.

Léčba spočívá v zabránění absorpce (zvracení, výplach žaludku, vyprázdnění střev), alkalizaci moči a nucené diuréze. Při blokádě krystaly je vhodná katetrizace ureterů, při anurii dialýza. Důležitá je dobrá hydratace nemocného. Účinnost opatření lze monitorovat měřením koncentrace sulfapyridinu v krevním séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva, kyselina aminosalicyllová a podobné látky, ATC kód: A07EC01.

Mechanismus účinku

Sulfasalazin je protizánětlivý lék. Působí imunosupresivně. Působí v pojivové tkáni, střevní stěně a serózní tekutině, kde může být ve vyšších koncentracích. Známější jsou účinky jeho metabolitů, které působí lokálně ve střevní stěně a systémově. Sulfapyridin pravděpodobně brání působení tzv. přirozených zabíječů (natural killers) a transformaci lymfocytů. Protizánětlivé působení kyseliny 5-aminosalicylové (mesalazinu), které je lokální, je nejdůležitější při léčbě zánětlivých střevních chorob. Dochází při něm k inhibici cyklooxygenázy a lipooxygenázy ve střevní stěně, čímž se zabraňuje vytváření prostaglandinů, leukotrienů a dalších mediátorů zánětu. Pravděpodobně též dochází k vazbě na volné kyslíkové radikály.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Okolo 30 % užitá dávka sulfasalazinu se absorbuje z tenkého střeva. Zbývajících 70 % se rozkládá působením střevních bakterií v tlustém střevě na sulfapyridin a kyselinu 5-aminosalicylovou. Maximální koncentrace sulfasalazinu a jeho metabolitů v krevním séru se značně liší mezi jednotlivými nemocnými. U „pomalých acetylátorů“ jsou podstatně vyšší a souvisejí s častějším výskytem nežádoucích účinků. Sulfasalazin dosahuje maximálních koncentrací v krevním séru 3 až 12 hodin po požití enterosolventních tablet. Je z velké části vázán na plazmatické bílkoviny a pojivové tkáně. Značný podíl absorbovaného množství sulfasalazinu se vrací žlučí do střeva, menší podíl je vylučován v nezměněné formě močí. Poločas eliminace sulfasalazinu je 5 až 10 hodin. Většina uvolněného sulfapyridinu se absorbuje a dosahuje maximální koncentrace v krevním séru 12 až 24 hodin po užití léku. Metabolizuje se v játrech (acetylace, hydroxylace a konjugace s kyselinou glukuronovou) a vylučuje se ledvinami. Poločas eliminace je 6 až 14 hodin, v závislosti na rychlosti acetylace. Pouze asi 30 % kyseliny 5-aminosalicylové se absorbuje a acetyluje v játrech a vylučuje ledvinami. Zbývajícím podílem se vylučuje v nezměněné formě stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky studií akutní toxicity ukázaly, že sulfasalazin je v podstatě netoxický u myši a potkanů. Hodnoty LD₅₀ po perorálním podání byly 12 500 mg/kg pro potkany. Poškození samčí fertility bylo pozorováno u potkanů a králíků, kterým byl podán sulfasalazin v dávkách, které odpovídaly

šestinásobkům dávek pro humánní použití. Stejně dávky podávané samicím v průběhu gestace nezpůsobily průkazné poškození plodu. Zkoušky in vitro ukázaly, že sulfasalazin může způsobovat poškození chromosomů v lidských lymfocytech. Poškození chromosomů je v časném stádiu G1 mitotického dělení buněk.

Dlouhodobé podávání sulfonamidů potkanům vedlo k maligním onemocněním štítné žlázy. Karcinogenní potenciál sulfonamidů byl rovněž prokázán u myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon

Předbobtnalý škrob

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek

Triethyl-citrát

Makrogol 6000

Sodná sůl kroskarmelosy

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bezbarvý, průhledný PVC/Al), krabička

Velikost balení: 100 enterosolventních tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální podání

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

29/009/83-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 9. 1983

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 5. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2020