

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SULFASALAZIN EN 500 mg comprimat gastrorezistent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat gastrorezistent conține sulfasalazină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente.

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sulfasalazin EN este indicat pentru:

- tratamentul episoadelor acute ale bolii Crohn și colitei ulcerative;
- menținerea remisiunii colitei ulcerative;
- tratamentul artritei reumatoide la pacienții adulți, care nu răspund la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

4.2 Doze și mod de administrare

(a) Colită ulcerativă

Pacienți adulți și vârstnici

Episod acut sever (atacuri acute): pot și administrate 2 până la 4 comprimate, de 4 ori pe zi, în asociere cu steroizi ca parte a unei scheme de tratament intensiv. Trecerea rapidă a comprimatelor prin tractul intestinal poate reduce efectul medicamentului.

Intervalul nocturn dintre doze nu trebuie să depășească 8 ore.

Episod acut moderat (atacuri moderate): pot și administrate 2 până la 4 comprimate, de 4 ori pe zi, în asociere cu steroizi.

Episod acut ușor (atac ușor): pot fi administrate 2 comprimate de 4 ori pe zi în asociere sau nu cu steroizi.

Tratament de întreținere: odată cu inducerea remisiunii, doza trebuie redusă gradat la 4 comprimate pe zi. Această doză trebuie continuată o perioadă indefinită, întrucât întreruperea tratamentului, chiar și după câțiva ani de la un atac acut, se asociază cu o recădere de intensitate de 4 ori mai mare decât la inițierea tratamentului.

Copii și adolescenți

Doza este corespunzătoare greutateii corporale.

Episod acut sau recădere: 40-60 mg/kg greutate corporală pe zi.

Doză de întreținere: 20-30 mg/greutate corporală pe zi.

(b) Boală Crohn

În Boala Crohn activă, Sulfasalazin EN trebuie administrat la fel ca în episoadele acute ale colitei ulcerative (vezi mai sus).

(c) Artrită reumatoidă

Pacienții cu artrită reumatoidă și cei tratați o perioadă îndelungată cu AINS, pot avea o sensibilitate gastrică crescută și, de aceea, administrarea Sulfasalazin EN este recomandată după cum urmează: Inițierea tratamentului se face cu 1 comprimat pe zi; creșterea dozei se face cu adăugarea unui comprimat pe zi, timp de o săptămână, până la doza de un comprimat de 4 ori pe zi, sau 2 comprimate de 3 ori pe zi, în funcție de toleranța individuală și răspunsul la tratament. Scăderea VSH și a proteinei C-reactive (PCR) ar trebui să fie asociată cu ameliorarea mobilității articulare. AINS pot fi administrați concomitent cu sulfasalazina.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la sulfasalazină, sulfonamide, salicilați sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct 6.1.

Porfirie acută intermitentă.

Copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate infecții severe în asociere cu depresia medulară, inclusiv sepsis și pneumonie. Pacienții care au dezvoltat o infecție nouă în timpul tratamentului cu sulfasalazin trebuie monitorizați cu atenție. Administrarea sulfasalazinei trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o infecție severă. Se recomandă precauție dacă se intenționează utilizarea sulfasalazinei la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau la pacienții cu risc de infecție.

Înainte de inițierea tratamentului cu sulfasalazină și în fiecare a doua săptămână din primele trei luni de tratament, se recomandă efectuarea unei hemograme complete, incluzând leucocite, hematii și tromboците, precum și teste ale funcției hepatice. În următoarele trei luni de tratament, aceleași teste trebuie efectuate o dată pe lună, apoi o dată la trei luni, în funcție de evoluția clinică. La inițierea tratamentului și cel puțin o dată pe lună în perioada primelor trei luni de tratament, la toți pacienții trebuie evaluată funcția renală. Monitorizarea ulterioară a funcției renale depinde de evoluția clinică. De asemenea, pacientul trebuie sfătuit să raporteze imediat simptome cum sunt: dureri faringiene, febră, stare de rău, paloare, purpură, icter sau afecțiuni nespecifice neașteptate în timpul tratamentului cu sulfasalazină, deoarece acestea pot fi expresia depresiei medulare, hemolizei sau hepatotoxicității. Tratamentul trebuie oprit imediat, până la primirea rezultatelor testelor sanguine de laborator.

Sulfasalazina nu trebuie administrată la pacienți cu disfuncție hepatică sau renală sau cu discrazii sanguine, decât dacă beneficiul potențial depășește riscul.

Sulfasalazina trebuie administrată cu precauție la pacienți cu alergii severe sau astm bronșic.

Reacțiile de hipersensibilitate severe pot include afectarea organelor interne, cu apariția hepatitei, nefritei, miocarditei, sindrom pseudo-mononucleoză, anomalii hematologice (inclusiv reticuloză histocitară), și/sau pneumonită inclusiv cu infiltrat eozinofil.

Sulfasalazina administrată oral inhibă absorbția și metabolizarea acidului folic și poate cauza deficiență de acid folic (vezi pct. 4.6), cu tulburări sanguine potențiale severe (de exemplu, macrocitoză și pancitopenie). Situația se poate normaliza prin administrare de acid folic sau folinic (leucovorină).

Erupție tranzitorie iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

La pacienții în tratament cu diverse medicamente, inclusiv sulfasalazină, s-au raportat reacții de hipersensibilitate severe, cu potențial letal și manifestări sistemice, cum este erupția tranzitorie iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.8).

Este important de subliniat că în cadrul manifestărilor precoce de hipersensibilitate, febra sau limfadenopatia pot fi prezente chiar dacă erupția tranzitorie nu este evidentă. La apariția acestor simptome și semne clinice, pacientul trebuie evaluat imediat. Dacă nu se poate stabili o etiologie alternativă a semnelor și simptomelor clinice, tratamentul cu sulfasalazină trebuie întrerupt.

Foarte rar au fost raportate reacții cutanate severe, între care unele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza toxică epidermică, în asocieri cu utilizarea sulfasalazinei. Se pare că riscul maxim de apariție a acestor evenimente este etapa de început a tratamentului, debutul în majoritatea cazurilor fiind în prima lună de tratament. Sulfasalazina trebuie întreruptă la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unei leziuni mucoase sau al oricărui semn de hipersensibilitate.

Întrucât sulfasalazina poate determina apariția anemiei hemolitice, trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu deficiență de G-6-PD.

Întrucât sulfasalazina poate determina apariția cristaluriei și a litiazei renale, este necesar un aport adecvat de lichide.

La bărbații tratați cu sulfasalazină poate apărea oligospermie și infertilitate. Efectele par să se remită la întreruperea tratamentului într-o perioadă de 2 până la 3 luni.

În timpul tratamentului, pe unele tipuri de lentile de contact pot apărea pete permanente.

Copii și adolescenți

Utilizarea la copii cu artrită reumatoidă juvenilă cu debut sistemic poate determina apariția unei reacții asemănătoare bolii serului; de aceea, sulfasalazina nu este recomandată la acești pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La utilizarea concomitentă cu sulfasalazina, a fost raportată scăderea absorbției digoxinei, cu apariția unor concentrații plasmatice non-terapeutice.

Din cauza inhibării enzimei tiopurin-metiltransferazei (TPMT) de către sulfasalazină, au fost raportate depresie a măduvei osoase și leucopenie la administrarea concomitentă de tiopurin-6-mercaptopurină (sau a promedicamentului acesteia, azatioprină) și sulfasalazină pe cale orală.

Administrarea concomitentă de sulfasalazină pe cale orală și metotrexat la pacienții cu artrită reumatoidă nu a afectat parametri farmacocinetici ai medicamentelor. Totuși, a fost raportată creșterea incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale, în special greață.

La pacienții expuși la sulfasalazină sau metabolitul său, mesalamină/mesalazină s-au înregistrat câteva rapoarte de interferență posibilă cu rezultatele testelor de cromatografie lichidă a normetanefrinei urinare, determinând rezultate fals-pozitive..

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rezultatele unor studii privind reproducerea la șobolani și iepuri nu au evidențiat afectare fetală. Datele publicate până în prezent privind utilizarea sulfasalazinei la femeile gravide nu au evidențiat factori de risc teratogen. La utilizarea sulfasalazinei în timpul sarcinii pare puțin posibilă afectarea fetală. Administrată oral, sulfasalazina inhibă absorbția și metabolizarea acidului folic și poate determina deficiență de acid folic. Deoarece posibilitatea reacțiilor adverse nu poate fi exclusă complet, sulfasalazina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai la indicație expresă.

Alăptarea

Sulfasalazina și sulfapiridina se află în concentrații scăzute în laptele matern. Se recomandă precauție, în special la alăptarea prematurilor sau a sugarilor cu deficiență de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Au existat rapoarte de scaune cu sânge sau diaree la copiii alăptați de mame în tratament cu sulfasalazină. În cazurile urmărite până la final, scaunele cu sânge sau diareea au dispărut la întreruperea tratamentului cu sulfasalazină de către mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Efectul sulfasalazinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu a fost evaluat sistematic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse ale sulfasalazinei sunt asociate mai ales cu creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale sulfapiridinei, în special la pacienții la care metabolizarea este încetinită (acetilatori lenți). Reacțiile adverse sunt mai frecvente la pacienții cu artrită reumatoidă.

Reacțiile adverse ce pot apărea în cursul tratamentului cu sulfasalazină se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (pentru care nu există date disponibile)

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu necunoscută frecvență
Infecții și infestări					meningită aseptică, colită pseudomembranoasă, parotidită
Tulburări hematologice și limfatice		leucopenie	trombocitopenie		pancitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, pseudomononucleoză, anemie hemolitică, macrocitoză, anemie megaloblastică, anemie cu corpi Heinz, hipoprotrombinemie, limfadenopatie, metehmoglobinemie, neutropenie, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar					anafilaxie, boala serului, poliarterită nodoasă
Tulburări metabolice și de nutriție		pierderea apetitului			deficiență de folați
Tulburări psihice			depresie, halucinații, insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos		amețeli, cefalee, disgeuzie			encefalopatie, neuropatie periferică, disosmie, ataxie, convulsii
Tulburări oculare					infecție conjunctivală și sclerală
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus			vertij
Tulburări cardiace					miocardită alergică, pericardită, cianoză
Tulburări vasculare					paloare, vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	dispnee		boală pulmonară interstițială, infiltrat cu eozinofile, alveolită fibrozantă, durere orofaringiană
Tulburări gastro- intestinale	tulburări gastrice, greață	durere abdominală, diaree, vărsături			agravarea colitei ulcerative, pancreatită, stomatită
Tulburări hepatobiliare		icter			insuficiență hepatică, hepatită fulminantă, hepatită, hepatită colestatică, coleastăză
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		purpură, prurit	alopecie, urticarie	necroliză toxică epidermică	erupție tranzitorie iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), necroliză epidermică (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson, exantem, dermatită exfoliativă, angioedem, pustulodermie toxică, lichen plan, fotosensibilitate,

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele cele mai frecvente ale supradozajului, similar altor sulfonamide, sunt greața și vărsăturile. Pacienții cu disfuncție renală prezintă risc crescut de toxicitate severă.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și de suport al funcțiilor vitale, inclusiv alcalinizarea urinei. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția methemoglobinemiei sau sulfahemoglobinemiei. La apariția acestora, tratamentul este adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, acid aminosalicilic și similare.

Cod ATC: A07E C01.

Sulfasalazina este metabolizată de către bacteriile din colon în sulfapiridină și mesalazină. Toate trei componentele prezintă efecte farmacologice, în principal imunomodulatoare, antibacteriene și de alterare a ciclului acidului arahidonic și al anumitor enzime. Rezultatul net este reducerea activității anumitor boli inflamatorii, cum sunt colita ulcerativă, boala Crohn și artrita reumatoidă.

În artrita reumatoidă efectele sunt de modificare a evoluției afecțiunii, și apar într-o perioadă de 1 la 3 luni. Se crede că mesalazina nu determină un asemenea efect. S-a arătat că ameliorarea VSH și a proteinei C reactive, precum și progresia bolii (indexul Larsen sau Sharp) au fost reduse marcat la pacienții cu afecțiune recentă, comparativ cu grupul care a primit tratament placebo sau cu hidroxiclorochină timp de peste 2 ani. Beneficiul tratamentului pare să se mențină și după întreruperea acestuia.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aproximativ 90% din sulfasalazină (SU) ajunge în colon, unde este metabolizată de bacterii în sulfapiridină (SP) și mesalazină (ME). Cea mai mare parte din SP este absorbită, fie sub formă de derivat hidroxilat sau glucuronat, iar în urină apare un amestec de SP în formă nemodificată sau metabolizată. O parte din ME este acilată la nivelul peretelui colonului, astfel încât excreția renală este formată mai ales din ME acilată (Ac-ME). SU este excretată în bilă și urină.

Studiile cu sulfasalazină nu au arătat diferențe statistice semnificative ale parametrilor principali comparativ cu o doză echivalentă de SU pulbere, iar datele de mai jos sunt asociate comprimatelor obișnuite. În ceea ce privește utilizarea sulfasalazinei în afecțiunile intestinale, nu există date care să demonstreze că nivelul concentrațiilor sistemice prezintă vreo relevanță clinică alta decât cea a incidenței reacțiilor adverse. În această idee, concentrațiile plasmatice ale SP de peste 50 μg/ml sunt asociate cu un risc substanțial de RA, în special la pacienții acetilatori lenți. Pentru SU administrată sub forma unei doze unice orale de 3g: concentrațiile plasmatice maxime de SU au apărut într-o perioadă de 3-5 ore, timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 5,7 + 0,7 ore, iar intervalul de timp până la apariția medicamentului în circulația sistemică a fost de 1,5 ore.

În timpul tratamentului de întreținere, clearance-ul renal a fost de 7,2 + 1,7 ml/min pentru SU, 9,9 + 1,9 ml/min pentru SP și 100 + 20 ml/min pentru Ac-ME. SP liberă apare prima oară în plasmă la 4,3 ore după administrarea unei doze unice orale, cu un timp de înjumătățire prin absorbție de 2,7 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost calculat la 18 ore. În ceea ce privește mesalazina, în urină a fost demonstrată prezența numai a Mc-ME (nu a ME libere), probabil în urma acetilării masive din mucoasa colonului.

După o doză de 3g SU, interval de timp până la apariția medicamentului în circulația sistemică a fost de 6,1 + 2,3 ore, iar concentrațiile plasmatice au fost sub 2μg/ml ME total. Timpul de înjumătățire prin excreție urinară a fost de 6,0 + 3,1 ore și, în funcție de aceste date, timp de înjumătățire prin absorbție a fost de 3,0 + 1,5 ore. Clearance-ul renal constant a fost de 125 ml/min, corespunzător ratei filtrării glomerulare (RFG).

În ceea ce privește artrita reumatoidă, nu există date care să arate diferențe față de cele prezentate mai sus.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date pre-clinice relevante pentru medicul practician, în plus față de cele deja incluse în alte secțiuni ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimate gastrorezistente

Nucleu

povidonă

amidon pregelatinizat

stearat de magneziu (E572)

dioxid de siliciu coloidal

Film

acid metacrilic-copolimer etilacetat (1:1)

talc

dioxid de titan (E171)

oxid galben de fer (E172)

citrat de trietil (E1505)

carmeloză sodică (E466)

macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate gastrorezistente.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6188/2006/01

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Reautorizare, Februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016