

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SALAZOPYRIN EN  
enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 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 přípravku:* žlutooranžové eliptické, mírně bikonvexní, potahované tablety označené na jedné straně „KPh“ a na druhé straně „102“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Salazopyrin EN je indikován

- k léčbě akutní fáze a udržování remise ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby
- k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

Dávkování se upravuje individuálně podle tolerance pacienta a účinku léčby. U nemocných, kteří ještě nebyli léčeni přípravkem Salazopyrin EN, se doporučuje postupné zvyšování dávky prvních devět dnů. Tablety se polykají vcelku, nerozlomené a nerozdrcené.

### REVMATOIDNÍ ARTRITIDA

#### Dospělí (včetně starších pacientů)

Pro příznivý poměr mezi přínosem a rizikem léčby přípravkem Salazopyrin EN může být léčba zahájena v raných stádiích revmatoidní artritidy. Léčbu zahajujeme nízkou dávkou, 1000 mg denně po dobu 4 dnů, dále v příštích 4 dnech zvyšujeme na 1500 mg denně, jak je uvedeno v tabulce a dále na 2000 mg denně.

Někteří nemocní, i když nesnášejí 4 tablety denně, udávají klinické zlepšení i při nižších dávkách. Zkušenosti ukazují, že se účinek léčby projeví během 4-8 týdnů. Pokud se ani po 2-3 měsících nedosáhne uspokojivého účinku, lze dávku zvýšit až na 3 gramy denně. Současná léčba analgetiky a/nebo protizánětlivými léky se doporučuje nejméně do té doby, než se projeví příznivý účinek léčby sulfasalazinem.

**Dávkovací schéma:**

	<i>1-4. den</i>	<i>5-8. den</i>	<i>9. den a další</i>
<i>Ráno</i>	500 mg	500 mg	1000 mg
<i>Večer</i>	500 mg	1000 mg	1000 mg

**ZÁNĚTLIVÁ STŘEVNÍ ONEMOCNĚNÍ (ulcerózní kolitida a Crohnova choroba)**Dospělí (včetně starších pacientů)

Akutní fáze: počáteční dávka 3-4 tablety (1,5-2g/den) 3krát nebo 4krát denně ve stejných dávkách. Dávku lze postupně navyšovat na 6-16 tablet (3-8 g/den) 3krát nebo vícekrát denně podávaných rozděleně v rovnoměrných dávkách.

Udržování remise: 4-6 tablet (2-3g/den) 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách.

Děti (od 6 let a starší)

Akutní fáze: 40-60 mg/kg tělesné hmotnosti/den, 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách . Maximální denní dávka jsou 2g/den.

Udržování remise: 20-30 mg/kg tělesné hmotnosti/den, 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách.

Pacienti s insuficiencí jater a/nebo ledvin viz bod 4.4.

**4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na sulfasalazin a jeho metabolity, na sulfonamidy nebo salicyláty a na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Porfyrie

**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, by měli být pečlivě sledováni. Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, má být podávání sulfasalazinu přerušeno. 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 přípravkem Salazopyrin EN by měl být zkontrolován krevní obraz, (včetně rozboru bílých krvinek) a jaterní funkce. V průběhu prvních 3 měsíců léčby by se tyto testy měly opakovat 1x za 14 dní. V dalších třech měsících léčby se tyto testy provádějí 1x měsíčně a posléze 1x za 3 měsíce nebo podle klinické potřeby. U všech pacientů musí být před zahájením léčby a v prvních 3 měsících léčby alespoň 1x měsíčně sledována funkce ledvin (včetně rozboru moči). Výskyt klinických příznaků, jako je bolest v krku, horečka, bledost, purpura nebo žloutenka během léčby sulfasalazinem může svědčit pro myelosupresi, hemolýzu nebo hepatotoxicitu. V případě výskytu těchto příznaků je třeba léčbu okamžitě přerušit a to ještě před vyhodnocením výsledků příslušných laboratorních testů.

Sulfasalazin nemá být podáván pacientům s poruchou jaterních funkcí, s poruchou renálních funkcí nebo krevními dyskráziami, jestliže případný přínos nepřeváží rizika jeho podávání.

Pacientům s těžkou alergií nebo astma bronchiale by měl být sulfasalazin podáván s opatrností.

Závažné reakce přecitlivělosti mohou zahrnovat poškození vnitřních orgánů, například hepatitidu, nefritidu, myokarditidu, syndrom připomínající mononukleózu (tj. pseudomononukleóza),

hematologické abnormality (včetně hematofágní histiocytózy) a/nebo pneumonitidu včetně eosinofilní infiltrace.

U pacientů, kteří užívali různá léčiva včetně sulfasalazinu, byly hlášeny závažné život ohrožující systémové hypersenzitivní reakce, jako je např. poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Je důležité si uvědomit, že projevy časně manifestace hypersenzitivity jako je horečka nebo lymfadenopatie mohou být přítomny i bez zjevných projevů vyrážky. Pokud má pacient tyto symptomy, je třeba jej ihned vyšetřit. Pokud nelze určit alternativní etiologii sledovaných symptomů, podávání sulfasalazinu je třeba přerušit.

Velmi vzácně byly v souvislosti s použitím sulfasalazinu hlášeny závažné kožní reakce, některé z nich vedoucí k úmrtí, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Zdá se, že nejvyšší riziko výskytu těchto příhod u pacientů je v časně fázi léčby, přičemž k nástupu příhody ve většině případů dochází v prvním měsíci léčby. Při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí či jakéhokoli jiného příznaku přecitlivělosti má být užívání sulfasalazinu přerušeno.

Užití u dětí se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou může způsobit reakce obdobné sérové nemoci, proto se u těchto pacientů nedoporučuje sulfasalazin podávat.

U pacientů s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy může sulfasalazin, podobně jako jiné sulfonamidy, způsobit hemolytickou anemii.

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

Vzhledem k tomu, že sulfasalazin způsobuje vylučování krystalů močí a tvorbu ledvinových kamenů, je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současném používání digoxinu se sulfasalazinem bylo pozorováno snížené vstřebávání digoxinu.

Při současném podání sulfasalazinu a merkaptopurinu nebo jeho proléčiva azathioprinu byl díky inhibici enzymu thiopurin-methyltransferázy 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.

U pacientů vystavených sulfasalazinu nebo jeho metabolitu mesalaminu/mesalazinu bylo hlášeno několik zpráv o možné interferenci se stanovením normetanefrinu v moči pomocí kapalinové chromatografie vedoucí k falešně pozitivnímu výsledku testu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Reprodukční studie s potkany a králíky neprokázaly poškození plodu. Při dlouholetém používání ani v klinických studiích nebylo zaznamenáno žádné riziko teratogenních účinků. Perorálně podaný sulfasalazin inhibuje absorpci a metabolismus kyseliny listové a může způsobit její nedostatek (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Byly hlášeny případy, kdy se matkám, které byly během těhotenství léčeny sulfasalazinem, narodily děti s defektem neurální trubice. Jakou roli sulfasalazin při vzniku tohoto defektu hraje, však není známo. Vzhledem k tomu, že možné poškození

plodu nelze úplně vyloučit, doporučuje se sulfasalazin v těhotenství používat pouze v nezbytných případech.

#### Kojení

Byla prokázána přítomnost sulfasalazinu a sulfapyridinu v mateřském mléce. U předčasně narozeného dítěte nebo dítěte s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy je nutná zvýšená opatrnost. U kojenců, jejichž matky užívaly sulfasalazin, byly hlášeny případy průjmů nebo stolice s příměsí krve. V těchto případech oba projevy ustoupily po vysazení sulfasalazinu.

#### Fertilita

Bylo prokázáno, že sulfasalazin narušuje mužskou fertilitu (oligospermie a infertilita). Tento účinek odeznívá do 2-3 měsíců po vysazení sulfasalazinu.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek sulfasalazinu na schopnost řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů nebyl systematicky hodnocen.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných dat nelze určit).

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	Není známo	aseptická meningitida, pseudomembranózní kolitida
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	leukopenie
	Méně časté	trombocytopenie <sup>†</sup>
	Není známo	pancytopenie, agranulocytóza, aplastická anemie, pseudomononukleóza* <sup>†</sup> , hemolytická anemie, makrocytóza, megaloblastická anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	anafylaxe*, sérová nemoc
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	ztráta chuti k jídlu
	Není známo	deficit folátu* <sup>†</sup>
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Méně časté	deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	závrť, bolest hlavy, porucha chuti
	Není známo	encefalopatie, periferní neuropatie, porucha čichu
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	tinitus
<i>Srdeční poruchy</i>	Není známo	myokarditida* <sup>†</sup> , perikarditida, cyanóza
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	bledost* <sup>†</sup>
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	kašel
	Méně časté	dyspnoe
	Není známo	intersticiální plicní onemocnění*, eosinofilní infiltrace, fibrózní alveolitida, orofaryngeální bolest* <sup>†</sup>
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	žaludeční potíže, nauzea
	Časté	bolest břicha, průjem*, zvracení*
	Není známo	zhoršení ulcerózní kolitidy*, pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Méně časté	žloutenka* <sup>†</sup>
	Není známo	selhání jater*, fulminantní hepatitida*, hepatitida <sup>†</sup> ,

		cholestatická hepatitida*, cholestáza*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	purpura*†, pruritus
	Méně časté	alopecie, kopřivka
	Není známo	poléková vyrážka s eosinofilií a celkovými projevy (DRESS syndrom)*†, epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)†, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)†, exantém, exfoliativní dermatitida†, angioedém*, toxická pustuloderma, lichen planus, fotosenzitivita, erytém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	artralgie
	Není známo	systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Časté	proteinurie
	Není známo	nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, vylučování krystalů moči†, hematurie, nefrolitiáza*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	reversibilní oligospermie†
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	horečka†
	Méně časté	otok obličeje
	Není známo	žluté zbarvení kůže a tělních tekutin*
<i>Vyšetření</i>	Méně časté	zvýšení hladin jaterních enzymů
	Není známo	indukce tvorby autoprotilátek

\* nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh

† viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Obdobně jako u ostatních sulfonamidů jsou nejčastějšími příznaky předávkování nauzea a zvracení.

Předávkování sulfasalazinu pravděpodobně nevede k těžké intoxikaci, s výjimkou nemocných se zhoršenou funkcí ledvin.

Léčba: symptomatická a podpůrná - časné vyprázdnění žaludečního obsahu, dostatek i.v. podaných tekutin ke zvýšení diurézy, alkalizace podáváním natrium bikarbonátu i.v. Vždy je třeba mít na paměti riziko oligurie a anurie. V případě vzniku anurie zahájíme dialýzu, u methemoglobinemie (cyanóza) podáváme methylenovou modř v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti pomalu, nitrožilně. Při úplné blokadě krystaly případně následuje katetrizace ureterů, jinak převážně symptomatologická léčba. V případě sulfahemoglobinemie je vhodná transfúze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku sulfasalazinu, který se bakteriálním působením ve střevě (štěpením azo-vazby) rozkládá a vytváří dva hlavní metabolity - sulfapyridin a mesalazin (5-kyselina salicylová) zůstává ne zcela objasněn. Protizánětlivé a imunomodulační účinky sulfasalazinu a jeho metabolitů byly pozorovány in vitro a na zvířecím modelu. V autoradiografických studiích na zvířatech byla prokázána jejich afinita k pojivové tkáni, dosažení relativně vysoké koncentrace v serózních tekutinách a stěných střev či jaterních tkáních. Klinické studie u pacientů s ulcerózní kolitidou při rektálním podání naznačily, že hlavní terapeutický účinek má sulfapyridin a mesalazin. U revmatoidní artritidy lze však pouze obtížně specifikovat klinický význam jednotlivého působení sulfasalazinu, sulfapyridinu a mesalazinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

In vivo studie ukazují, že absolutní biologická dostupnost perorálně podaného sulfasalazinu je méně než 15% mateřské látky. Ve střevě je sulfasalazin působením bakterií metabolizován na sulfapyridin a mesalazin. Sulfapyridin je poté stěnou střevní relativně dobře absorbován a z větší části metabolizován. Mesalazin zůstává z větší části v tlustém střevě a je vyloučen do stolice.

**Absorpce:** Po perorálním podání 1 g sulfasalazinu 9 zdravým mužským dobrovolníkům se méně než 15% dávky absorbovalo jako mateřská látka. 90 minut po podání byly u zdravých dobrovolníků zaznamenány detekovatelné sérové koncentrace sulfasalazinu. Maximální sérová koncentrace je dosažena po 3-12 hodinách s vrcholem (6 mcg/ml) za 6 hodin.

Oproti tomu vrcholové plazmatické koncentrace sulfapyridinu a mesalazinu je dosaženo za zhruba 10 hodin po podání. Tento delší čas koreluje s nutností gastrointestinálního transitu do nižších střevních etáží, kde dochází k metabolismu pomocí bakterií. Sulfapyridin se velmi dobře absorbuje z tlustého střeva a jeho odhadovaná biologická dostupnost je 60%. Ve stejné studii bylo prokázáno, že se mesalazin vstřebává z gastrointestinálního traktu s mnohem nižší odhadovanou biologickou dostupností 10-30%.

**Distribuce:** Po intravenózní injekci je vypočítaný distribuční objem ( $V_{dss}$ ) sulfasalazinu  $7,5 \pm 1,6$  litru. Sulfasalazin se silně váže na albumin (>99,3%), zatímco sulfapyridin se váže na albumin pouze ze 70%. Acetylsulfapyridin, hlavní metabolit sulfapyridinu, se váže z 90% na plazmatické bílkoviny.

**Biotransformace:** Přibližně 15% dávky sulfasalazinu je absorbováno jako mateřská látka a je do jisté míry metabolizováno v játrech na 2 metabolity. Pozorovaný plazmatický poločas intravenózního sulfasalazinu je  $7,6 \pm 3,4$  hodiny. Primární cestou metabolismu sulfapyridinu je acetylace na acetylsulfapyridin. Míra metabolismu je závislá na fenotypu pacienta. U pacientů s dobrou schopností acetylace je střední plazmatický poločas sulfapyridinu 10,4 hodin, u pacientů se sníženou schopností acetylace je 14,8 hodin. Sulfapyridin může být rovněž metabolizován na 5-hydroxy-sulfapyridin (SPOH) a N-acetyl-5-hydroxy-sulfapyridin. Mesalazin se primárně metabolizuje jak v játrech, tak ve střevě na N-acetyl-5-aminosalicylovou kyselinu cestou nezávislou na acetylaci a souvisejícím fenotypu. Vzhledem k nízkým plazmatickým hladinám mesalazinu po perorálním podání nelze spolehlivě odhadnout jeho plazmatický poločas.

**Eliminace:** Absorbovaný sulfapyridin a mesalazin i jejich metabolity jsou primárně eliminovány močí jako volné metabolity nebo jako glukuronidované konjugáty. Větší část mesalazinu zůstává uvnitř kolon a je vyloučena jako mesalazin a acetyl-5-aminosalicylová kyselina stolicí. Vypočítaná clearance sulfasalazinu po intravenózním podání byla 1 litr/h. Renální clearance je odhadnuta na 37% celkové clearance.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

2-letá studie kancerogenity po perorálním podání byla provedena u samců i samic potkanů F344/N a myši B6C3F1. Sulfalazin byl testován na potkanech v dávkách 84 (496 mg/m<sup>2</sup>), 168 (991 mg/m<sup>2</sup>) a 337,5 (1991 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/den. U samců potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst incidence papilomů z přechodových buněk infiltrujících stěny močového měchýře. 2 (4%) ze samic potkanů, které dostávaly dávku 337,5 mg/kg, měly papilom z přechodových buněk infiltrujících ledviny. Zvýšená incidence novotvarů močového měchýře a ledvin u potkanů byla rovněž spojena s vyšší tvorbou ledvinových kamenů a hyperplázií epitelu z přechodových buněk. Ve studii u myši byl sulfasalazin testován v dávkách 675 (2025 mg/m<sup>2</sup>), 1350 (4050 mg/m<sup>2</sup>) and 2700 (8100 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/den. Incidence hepatocelulárního adenomu nebo karcinomu u samců a samic myši byla významně vyšší než u kontrol, a to u všech testovaných dávek.

V testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test), ani v testu genu HGPRT na buňky lymfomu u myši L51784 nevykazoval sulfasalazin mutagenicitu. Nicméně sulfasalazin ukázal nejasnou mutagenní odpověď v mikrojadéřkovém testu kostní dřeni potkanů a myši a v testu periferních červených krvinek myši, dále při výměně sesterských chromatid, chromozálních aberacích a také mikrojadéřkovém testu humánních lymfocytů.

V reprodukčních studiích u potkanů při dávkách 800 mg/kg/den (4800 mg/m<sup>2</sup>) byla u samců pozorována porucha fertility. U mužů léčených sulfasalazinem byla popsána oligospermie a neplodnost. Po vysazení léčby tyto účinky vymizely.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kukuřičný škrob,  
Potahová vrstva: celacefát, propylenglykol,  
Leštidlo: bílý vosk, karnaubský vosk, emulgující glycerol-monostearát, makrogol 20 000, mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá hranatá HDPE lahvička, pojistný oranžový šroubovací PP uzávěr, krabička.

*Velikost balení:* 500 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Šroubovací uzávěr je speciálně upraven pro pacienty s revmatoidní artritidou. Balení se snadno otevře např. pomocí tužky v případě oslabení ruky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/245/94-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9.3.1994

Datum posledního prodloužení registrace: 8.6.2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8.6.2016