

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SALAZIDIN 500 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat gastrorezistent conține sulfasalazină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

SALAZIDIN se prezintă sub formă de comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben-portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SALAZIDIN 500 mg este indicat pentru:

- a) tratarea și prevenirea recidivelor de colite ulcerative; tratamentul bolii Crohn active.
- b) tratamentul artritei reumatoide care nu răspunde la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă administrarea comprimatelor gastrorezistente la pacienții cu toleranță gastrică diminuată. Tratamentul se individualizează dependent de severitatea afecțiunii, toleranța și răspunsul pacientului.

a) Colita ulcerativă

Adulți

Atacuri severe și moderate: 2 - 4 comprimate gastrorezistente de SALAZIDIN 500 mg, de 4 ori pe zi (pot fi administrate în asociere cu steroizi). Intervalul perioadei nocturne dintre doze nu trebuie să depășească 8 ore.

Atacuri ușoare: 2 comprimate gastrorezistente de 4 ori pe zi, asociate sau nu cu steroizi.

Terapie de întreținere: doza poate fi redusă treptat până la 4 comprimate gastrorezistente pe zi, pe o perioadă nedeterminată. Întreruperea totală a tratamentului poate fi asociată cu un risc crescut de până la 4 ori al recidivei chiar și la câțiva ani de la atacul sever.

Copii

Doza este redusă proporțional cu greutatea corpului.

Atacuri acute sau recidive: 40- 60 mg/kg pe zi;

Doza de menținere: 20 – 30 mg/kg pe zi.

b) Boala Crohn

În boala Crohn activă SALAZIDIN 500 mg se va administra la fel ca în atacurile colitei ulcerative.

c) Artrita reumatoidă

Întrucât pacienții cu artrită reumatoidă, ca și cei tratați o perioadă îndelungată cu AINS pot avea sensibilitate gastrică se recomandă utilizarea de comprimate gastrorezistente de SALAZIDIN 500 mg după următoarea schemă:

Tratamentul trebuie început cu un comprimat gastrorezistent pe zi, măbind apoi doza cu câte un comprimat pe zi în fiecare săptămână, până la doza de un comprimat gastrorezistent de patru ori pe zi (sau în 2-3 prize), în funcție de toleranța și răspunsul fiecăruia.

Efectul apare lent, iar un efect semnificativ apare după 6 săptămâni de tratament.

Reducerea valorilor proteinei C reactive și a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) însoțesc de regulă îmbunătățirea mobilității articulare.

Tratamentul cu SALAZIDIN 500 mg poate fi asociat cu antiinflamatoare nesteroidiene de tipul aspirinei, ibuprofenului, piroxicamului, ketoprofenului, naproxenului, coxibe etc.

Vârstnici: nu sunt necesare precauții speciale.

4.3 Contraindicații

Sulfasalazina este contraindicată la:

- Pacienții cu hipersensibilitate la sulfasalazină și/sau alte ingrediente din compoziția medicamentului, la sulfonamide sau la salicilați;
- Copii cu vârsta mai mică de 2 ani.
- Pacienții care prezintă porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pot apărea efecte hematologice și hepatice pe parcursul tratamentului. Analiza pe fiecare serie a globulelor albe, roșii și a plachetelor sanguine (formula leucocitară, hematocrit, trombocite) ar trebui să se realizeze periodic, la începutul tratamentului și ulterior cel puțin în primele trei luni de tratament.

Pacienții trebuie sfătuiți să anunțe imediat medicul dacă au dureri în gât, febră, stare generală proastă, paloare, purpură, sau boli nespecifice, neașteptate. Tratamentul va fi întrerupt dacă există suspiciuni sau rezultate de laborator care indică o posibilă discrazie sanguină.

Teste ale funcției hepatice trebuie realizate lunar, cel puțin în primele trei luni de tratament. Pacienții cu boli hepatice trebuie tratați cu atenție sporită. După primele trei luni, monitorizarea trebuie efectuată conform indicației clinice.

Funcția rinichilor trebuie verificată de asemenea la începutul tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului.

Sulfasalazina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu alergii severe sau astm bronșic.

Deoarece sulfasalazina poate determina o anemie hemolitică, ar trebui să fie utilizată cu atenție la pacienții cu deficiență de G-6-PD.

Modificările tabloului hematologic (de exemplu macrocitoză și pancitopenie) datorate deficienței de acid folic pot fi normalizate prin administrarea de acid folic sau acid folinic (leucovorină).

Având în vedere faptul că sulfasalazina poate să determine cristalurie și litiază la nivelul rinichilor, se recomandă administrarea unei cantități adecvate de lichide pe perioada tratamentului.

La bărbații tratați cu sulfasalazină pot să apară oligospermie și infertilitate. La întreruperea tratamentului aceste reacții sunt însă reversibile după o perioadă de 2 – 3 luni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a sulfasalazinei cu digoxină și folat poate conduce la reducerea absorbției acestora (valori serice subterapeutice).

Un aport suficient de lichide și evitarea acidifierii urinei (ca în terapia concomitentă cu metenamină) poate minimaliza cristaluria și formarea de calculi.

Sulfonamidele au anumite similarități chimice cu unele medicamente hipoglicemiante.

Ca urmare poate apărea hipoglicemia la pacienții tratați cu sulfonamide. De aceea, pacienții tratați cu sulfasalazină și medicamente hipoglicemiante trebuie monitorizați cu atenție.

Datorită inhibării de către sulfasalazină a tiopurin metiltransferazei (TPMT), s-a raportat apariția supresiei medulare și leucopenie atunci când tiopurin-6-mercaptapurina sau medicamentul corespunzător, azatioprina și sulfasalazina au fost administrate concomitent pe cale orală;

Administrarea concomitentă de sulfasalazină și metotrexat în cazul pacienților cu artrită reumatoidă nu a afectat disponibilitatea farmacocinetică a celor două medicamente. S-a raportat însă o creștere a incidenței reacțiilor adverse de natură gastrointestinală, în special greață, în cazul administrării concomitente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au relevat nicio dovadă de afectare a fătului. Datele publicate cu privire la utilizarea sulfasalazinei la femeile gravide nu au evidențiat riscuri de teratogenitate. Sulfasalazina administrată oral inhibă absorbția și metabolizarea acidului folic și poate cauza deficit de acid folic. Deoarece posibilitatea de afectare a fătului nu poate fi complet exclusă, sulfasalazina ar trebui să fie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar și după evaluarea raportului risc/beneficiu.

Sulfasalazina și sulfapiridina se găsesc în concentrații scăzute în laptele matern. Precauții sunt necesare în special în cazul în care sunt alăptați nou-născuții prematur sau cei cu deficit de G-6-PD.

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

SALAZIDIN 500 mg nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 75 % dintre reacțiile adverse apar în primele trei luni de la inițierea terapiei și peste 90 % dintre acestea apar în primele 6 luni. Unele reacții adverse sunt dependente de doză și simptomele pot fi adeseori ușurate prin reducerea dozei.

General

Sulfasalazina este metabolizată de către flora bacteriană intestinală la sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic (mesalazină), astfel încât cele mai multe reacții adverse raportate au fost cele atribuite acestora, în special sulfapiridinei. Pacienții acetilatori lenți, sunt mult mai susceptibili la reacțiile adverse datorate sulfapiridinei. Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite sunt greață, cefalee, erupții cutanate, diminuarea apetitului alimentar și creșterea temperaturii.

Specific

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice efectuate cu sulfasalazină sunt prezentate mai jos în funcție de sisteme și organe și de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (1/100 la $<1/10$); mai puțin frecvente (1/1000 la $<1/100$). În cazul în care o reacție adversă a fost observat la frecvențe diferite, în studiile clinice, aceasta a fost repartizată la cea mai mare frecvență la care a fost raportată.

Reacții suplimentare raportate din experiența după punerea pe piață sunt incluse în lista de mai jos ca fiind cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Infecții și infestări

Cu frecvență necunoscută: colită pseudomembranoasă

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: leucopenie

Mai puțin frecvente: trombocitopenie

Cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, anemie cu corpi Heinz, hipoprotrombinemie, limfadenopatie, macrocitoză, anemie megaloblastică, methemoglobinemie, neutropenie, pancitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: anafilaxie, poliarterită nodoasă, boala serului

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: pierderea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Frecvente: insomnie

Mai puțin frecvente: depresie

Cu frecvență necunoscută: halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee, tulburări de gust

Mai puțin frecvente: convulsii

Cu frecvență necunoscută: meningita aseptică, ataxie, encefalopatie, neuropatie periferică, tulburări de miros

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: tinitus

Mai puțin frecvente: vertij

Tulburări oculare

Frecvente: infecții conjunctivale și sclerale

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: miocardită alergică, cianoză, pericardită

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvent: tuse

Mai puțin frecvent: dispnee

Cu frecvență necunoscută: alveolita fibrozantă, infiltrare eozinofilică, boală pulmonară interstițială

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: disconfort gastric, greață

Frecvente: dureri abdominale, diaree, vărsături, stomatită

Cu frecvență necunoscută: agravarea colitei ulcerative, pancreatită, parotidită

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: insuficiență hepatică, hepatită fulminantă, hepatită

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit

Mai puțin frecvente: alopecie, urticarie

Cu frecvență necunoscută: necroliză epidermică (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustulodermie toxică, eritem, exantem, dermatita exfoliativă, edem periorbital, lichen plan, fotosensibilitate

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvent: artralgie

Cu frecvență necunoscută: lupus eritematos sistemic

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvent: proteinurie

Cu frecvență necunoscută: sindrom nefrotic, nefrită interstițială, cristalurie, hematurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Cu frecvență necunoscută: oligospermie reversibilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvent: febră

Mai puțin frecvent: edem facial

Cu frecvență necunoscută: modificări de culoare în galben a pielii și a lichidelor organismului

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvent: creșterea enzimelor hepatice

Cu frecvență necunoscută: inducerea de autoanticorpi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Sulfasalazina are o toxicitate acută scăzută în urma administrării orale, cu excepția cazurilor de hipersensibilizare. Nu există antidot specific și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, acid aminosalicilic și agenți similari, codul ATC: A07EC01.

Aproximativ 90 % dintr-o doză de sulfasalzină ajunge până la nivelul colonului, unde bacteriile descompun sulfasalazina în sulfapiridină și mesalazină (metaboliți activi). Sulfasalazina netransformată este, de asemenea, activă pe o varietate de simptome. Cea mai mare parte din sulfapiridină este absorbită, hidroxilată sau glucuronidată. În urină apare un amestec de sulfapiridină netransformată și respectiv metabolizată. O parte din mesalazină este acetilată în pereții colonului. Sulfasalazina nemetabolizată este excretată sub formă nemodificată prin bilă și urină.

Per ansamblu, sulfasalazina și metaboliții săi exercită efecte imunomodulatorii, antibacteriene, efecte asupra cascadei acidului arahidonic și alterarea activității anumitor enzime. Rezultatul clinic este o reducere a activității inflamatorii de la nivelul intestinului. În artrita reumatoidă, efectul de modificare a bolii este evident după 1-3 luni de tratament, cu scăderea valorii proteinei C reactive și a altori indicatori ai proceselor inflamatorii. Mesalazina nu se consideră a fi responsabilă pentru acest efect. Studiile radiografice arată o reducere marcantă a progresiei bolii, în comparație cu placebo sau cu utilizarea de hidroxiclorochină pe o perioadă mai mare de 2 ani. După întreruperea tratamentului, beneficiile terapeutice ale sulfasalazinei par a fi menținute.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Studiile efectuate asupra comprimatelor gastrorezistente conținând sulfasalzină nu arată o diferență semnificativă statistic în parametrii de bază, comparativ cu o doză echivalentă de sulfasalzină sub formă de pulbere. Valorile plasmatiche ale sulfapiridinei peste 50 μg/ml sunt asociate cu un risc substanțial de efecte adverse.

Pentru sulfasalazina administrată ca o doză orală unică de 3 g, valorile serice terapeutice au apărut la 3-5 ore, $T_{1/2}$ fiind de $5,7 \pm 0,7$ ore, iar timpul de latență 1,5 ore. Pe durata tratamentului de întreținere, clearance-ul renal al sulfasalazinei a fost de $7,3 \pm 1,7$ ml/min, pentru sulfapiridină $9,9 \pm 1,9$, iar pentru acetyl-mesalazină 100 ± 20 ml/min. Sulfapiridina liberă apare în plasmă la 4,3 ore după o doză unică și are un timp de înjumătățire al concentrației de 2,7 ore.

Referitor la mesalazină, în urină a fost evidențiată doar acetyl-mesalazina (nu și mesalazina liberă), acetilarea realizându-se probabil în mucoasa colonului. După administrarea a 3 g de sulfasalzină, timpul de latență a fost de $6,1 \pm 2,3$ ore, iar valorile plasmatiche de mesalazină totală s-au menținut sub 2 μg/ml, timpul de înjumătățire plasmatic fiind de $6,0 \pm 3,1$ ore.

Clearance-ul renal a fost constant (de 125 ml/min), corespunzând ratei de filtrare glomerulară.

În ceea ce privește administrarea sulfasalazinei în tratamentul artritei reumatoide, nu există date care să sugereze o farmacocinetică diferită de cea prezentată mai sus.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de carcinogeneză efectuate timp de 2 ani pe șobolani și șoareci, s-a evidențiat un caracter carcinogen al sulfasalazinei. La șobolani s-a evidențiat o ușoară creștere a incidenței papiloamelor cu celule de tranziție în vezica urinară și rinichi. S-a considerat că tumorile ar fi fost induse mai degrabă mecanic de calculii formați în urină, decât printr-un mecanism direct genotoxic. În studiile realizate pe șoareci s-a evidențiat o creștere semnificativă a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare. Mecanismul de inducere a neoplaziei hepatocelulare a fost investigat și atribuit efectelor specifice de specie, irelevante prin urmare la om.

Sulfasalazina nu a prezentat caracter mutagen în testul Ames sau în testul efectuat pe limfoame celulare la șoareci. Nu s-a observat inducerea de schimb genetic între cromatide surori sau aberații cromozomiale în culturile de celule ovariene provenite de la hamsteri. De asemenea, testul *in vivo* de aberații cromozomiale la nivelul măduvei osoase la șoareci a fost negativ. Totuși, sulfasalazina a manifestat răspunsuri mutagene pozitive sau echivoce în testele cu micronuclei la șoareci și șobolani.

Pe baza informațiilor din studiile preclinice, se consideră că sulfasalazina nu prezintă nici un risc carcinogenic la om. În studiile epidemiologice umane, sulfasalazina nu a fost asociată cu dezvoltarea neoplasmului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Polividonă K 30
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Acryl-eze Yellow 93O22225, care conține:

Copolimer de acid metacrilic tip C
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Citrat de trietil (E1505)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hidrogenocarbonat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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 un blister din PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate gastrorezistente.

6.5 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC Helcor Pharma S.R.L.
Str. Victor Babeș nr. 50, Baia Mare,
Jud. Maramures, România
Tel.: 0362401206
Fax.: 0362401207
e-mail: office@achelcor.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11887/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .