

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sulfasalazină EN 500 mg comprimat gastrorezistent

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat gastrorezistent conține sulfasalazină 500 mg, sub formă de amestec sulfasalazină-povidonă K30, 535 mg/comprimat gastrorezistent.

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

*Sulfasalazină 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).

Sulfasalazină EN poate fi administrat concomitent cu corticosteroizi și metronidazol.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza trebuie ajustată în funcție de severitatea bolii și posibilele reacții adverse. Comprimatele trebuie luate în timpul meselor cu un pahar de lichid. Comprimatele gastrorezistente trebuie înghițite întregi deoarece învelișul lor reduce efectele nedorite la nivel gastro-intestinal.

O doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care se apropie momentul administrării următoarei doze. În acest caz, trebuie luată numai doza următoare.

##### (a) Colită ulcerativă

###### Pacienți adulți și vârstnici

Episod acut sever (atacuri acute): pot să administreze 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 fi 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, Sulfasalazină EN trebuie administrată 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 de Sulfasalazină 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 sulfasalazină 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 tromboocite, 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. Prezența semnelor clinice, cum sunt dureri în gât, hipertermie, paloare, purpură sau icter în timpul tratamentului cu sulfasalazină poate indica mielosupresie, hemoliză sau hepatotoxicitate. Tratamentul cu sulfasalazină trebuie întrerupt, în așteptarea rezultatelor testelor de sânge. Vezi pct. 4.4 „Interferențe cu testele 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 asociere 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 litiarei 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.

#### Interferențe cu testele de laborator

S-au identificat mai multe rapoarte privind interferențe posibile cu determinarea prin cromatografie lichidă a normetanefrinei urinare, care au determinat un rezultat fals pozitiv la pacienții expuși la sulfasalazină sau la metabolitul său, mesalamină/mesalazină.

Sulfasalazina sau metaboliții săi pot interfera cu absorbția ultravioletelor, în special la frecvențe de 340 nm și pot provoca interferențe cu unele teste de laborator care folosesc NAD(H) sau NADP(H) pentru a măsura absorbția razelor ultraviolete în jurul acelei frecvențe. Exemple de astfel de teste pot include uree, amoniac, LDH,  $\alpha$ -HBDH și glucoză. Este posibil ca alanina aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), creatinkinaza musculară/cerebrală (CK-MB), glutamat dehidrogenaza (GLDH) sau tiroxina să poată prezenta, de asemenea, interferențe atunci când sulfasalazina este administrată în doze mari. Este necesară informare cu privire la metodologia utilizată de laborator. Este necesară precauție la interpretarea acestor rezultate de laborator la pacienții tratați cu sulfasalazină. Rezultatele trebuie interpretate în relație cu semnele clinice.

#### 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

#### 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 plasmatiche 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 parametrii farmacocinetici ai medicamentelor. Totuși, a fost raportată creșterea incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale, în special greață.

#### 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 și 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 plasmatiche 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>					meningită aseptică, colită

					pseudomembranoasă, parotidită
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		leucopenie	trombocitopenie		pancitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, pseudomononucleoză, anemie hemolitică, macrocitoză, anemie megaloblastică, anemie cu corpi Heinz, hipoprotrombinemie, limfadenopatie, methemoglobinemie, neutropenie, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>					anafilaxie, boala serului, poliarterită nodoasă
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		pierderea apetitului			deficiență de foliați
<b>Tulburări psihice</b>			depresie, halucinații, insomnie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		amețeli, cefalee, disgeuzie			encefalopatie, neuropatie periferică, disosmie, ataxie, convulsii
<b>Tulburări oculare</b>					infecție conjunctivală și sclerală
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		tinitus			vertij
<b>Tulburări cardiace</b>					miocardită alergică, pericardită, cianoză
<b>Tulburări vasculare</b>					paloare, vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		tuse	dispnee		boală pulmonară interstițială, infiltrat cu eozinofile, alveolită fibrozantă, durere orofaringiană
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	tulburări gastrice, greață	durere abdominală, diaree, vărsături			agravarea colitei ulcerative, pancreatită, stomatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		icter			insuficiență hepatică, hepatită fulminantă, hepatită, hepatită colestatică, coleastăz
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		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, eritem, edem periorbital
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		artralgie			lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		proteinurie			sindrom nefrotic, nefrită interstițială, nefrolitiază, hematurie, cristalurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>					oligospermie reversibilă
<b>Afecțiuni congenitale, familiale și genetice</b>					episoadele acute pot fi precipitate la pacienții cu porfirie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		febră	edem facial		îngălbenirea pielii și fluidelor corporale, febră iatrogenă, erupții cutanate generalizate
<b>Investigații diagnostice</b>			creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice		inducerea auto-anticorpilor

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

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](mailto:adr@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 sulfhemoglobinemiei. 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 farmacinetice**

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 acetilată la nivelul peretelui colonului, astfel încât excreția renală este formată mai ales din ME acetilată (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, timpul 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*

Amestec sulfasalazină - povidonă K30

Amidon pregelatinizat

Stearat de magneziu (E572)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

##### *Film gastrorezistent*

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Citrat de trietil (E1505)

Carmeloză sodică (E466)

Macrogol 6000

Copolimer acid metacrilic – acrilat de etil (1:1, ca substanță uscată) (tip Eudragit L 30 D)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare și alte instrucțiuni de manipulare**

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.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia



**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13702/2021/01**

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației : Februarie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021

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