

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sulfasalazine Krka 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg sulfasalazīna (*Sulfasalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Tās ir apaļas, nedaudz abpusēji izliektas, brūngani dzeltenīgā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Zāles iesaka:

- Krona slimības saasinājuma;
- aktīva čūlainā kolīta un proktīta ārstēšanai;
- čūlainā kolīta remisijas uzturēšanai;

Iekaisīgo zarnu slimību gadījumā Sulfasalazine Krka var kombinēt ar kortikosteroīdiem un metronidazolu.

- reimatoīdā artrīta un juvenīlā reimatoīdā poliartrīta ārstēšanai, kas pietiekami nepadodas terapijai ar nesteroidām pretiekaisuma zālēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Vispārēji norādījumi:

Deva jāpiemēro atkarībā no slimības un iespējamo nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpes.

Tabletes jālieto ēdienreižu laikā, uzdzerot glāzi šķidruma. Tabletes jānorij veselā veidā, tās nedrīkst sakošļāt, sadalīt vai sasmalcināt. Zarnās šķīstošais tabletes apvalks samazina blakusparādības kuņģa-zarnu traktā.

Aizmirstā deva jālieto, cik ātri vien iespējams, ja vien tuvu nav nākamās devas lietošanas laiks. Šajā gadījumā slimniekam jālieto nākamā deva pēc lietošanas shēmas.

Aktīvs čūlains kolīts, proktīts un Krona slimība

Pieaugušajiem un bērniem, kas vecāki par 16 gadiem jālieto 2 - 4 tabletes (1 - 2 g) 4 reizes dienā.

Bērniem, kas ir vecāki par 6 gadiem var dot 40 - 60 mg zāļu uz kg ķermeņa masas dienā.

Pēc remisijas sasniegšanas deva pakāpeniski jāsamazina.

Čūlainā kolīta remisijas uzturēšana

Ieteicamā balstdeva pieaugušajiem un bērniem, kas vecāki par 16 gadiem, 1 tablete (500 mg) 4 reizes dienā.

Bērniem, kas vecāki par 6 gadiem, var dot 20 - 30 mg sulfasalazīna uz 1 kg ķermeņa masas dienā.

Ārstēšanas ilgums nav ierobežots.

Reimatoīdais artrīts un juvenīlais reimatoīdais poliartrīts

Ieteicamā deva pieaugušajiem un bērniem, kas vecāki par 16 gadiem, ir 2 - 3 g dienā. Slimniekiem ārstēšanās jāuzsāk ar 1 tableti (500 mg) sulfasalazīna dienā. Deva jāpalielina pakāpeniski, ar nedēļas intervāliem tā, lai pēc 4 nedēļām lietotu 2 tabletes (1 g) 2 - 3 reizes dienā. Klīniskais efekts kļūst redzams pēc 6 - 10 ārstēšanās nedēļām. Zāles jālieto vismaz 6 mēnešus.

Bērniem, kas vecāki par 6 gadiem, var dot 30 - 50 mg sulfasalazīna uz kg ķermeņa masas dienā, dienas deva jāsadala uz divām vai trīs reizēm. Slimniekiem ārstēšanās jā sāk ar 1/3 vai 1/4 no ieteicamās balstdevas, piemēram, 1 tableti vakarā. Sulfasalazīna deva līdz ieteicamās devas sasniegšanai jāpalielina pakāpeniski, ar nedēļas intervāliem. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2 g (4 tabletes).

Bērniem:

Sulfasalazine Krka tabletes nav ieteicamas bērniem jaunākiem par 6 gadiem aspirācijas riska dēļ.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret sulfasalazīnu, sulfanilamīdiem, salicilātiem vai jebkuru no palīgvielām.

Zāles nedrīkst lietot pacienti ar akūtu porfīriju, kā arī pacienti ar granulocitopēniju.

Zāles neiesaka bērniem līdz 6 gadu vecumam ar hronisku zarnu iekaisuma slimību aspirācijas riska dēļ un bērniem līdz 6 gadu vecumam ar juvenīlo reimatoīdo poliartrītu, jo nav ziņu par ārstēšanas drošību un efektivitāti. Zāļu lietošana nav ieteicama arī juvenīlā idiopātiskā hroniskā poliartrīta sistēmiskās formas terapijā, jo tās bieži var izraisīt nevēlamas blakusparādības, tostarp seruma slimībai līdzīgu stāvokli.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas sākšanas ar sulfasalazīnu un bieži pirmajos 3 terapijas mēnešos jāveic pilna asins analīze (nosakot arī leukocitāro formulu), aknu darbības pārbaudes un nieru darbības novērtējums (arī urīna analīze). Pēc tam jāveic uzraudzība atbilstoši klīniskām indikācijām. Pacientam arī jānorāda nekavējoties ziņot, ja ārstēšanas laikā ar sulfasalazīnu rodas rīkles iekaisums, drudzis, nespēks, bālums, purpura, dzelte vai negaidīta nespecifiska slimība, tas var liecināt par kaulu smadzeņu nomākumu, hemolīzi vai hepatotoksicitāti. Gaidot asins analīžu rezultātus, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Ārstēšanas laikā pacientam jānodrošina laba hidratācija, jo sulfasalazīns var izraisīt kristalūriju.

Īpaša piesardzība ārstēšanas laikā ar sulfasalazīnu jāievēro slimniekiem ar bronhiālo astmu un alerģiju (ir iespējama krustota paaugstināta jutība pret furosemīdu, tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un oglekļa anhidrāzes inhibitoriem).

Tā kā sulfasalazīns var izraisīt hemolītisku anēmiju, tas piesardzīgi jālieto pacientiem ar G-6-FD deficītu.

Iekšķīgi lietots sulfasalazīns nomāc folskābes uzsūkšanos un metabolismu un var izraisīt folskābes deficītu, kas, savukārt, var izraisīt nopietnas asins sastāva pārmaiņas (piemēram, makrocitozi un pancitopēniju), ko var normalizēt, lietojot folskābi vai folīnskābi (leikovorīnu).

Ja alerģija pret sulfasalazīnu ir vieglā formā, slimnieku ir iespējams desensibilizēt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sulfasalazīns samazina folskābes un digoksīna uzsūkšanos.

Ja sulfasalazīnu lieto vienlaikus ar antikoagulantiem un sulfonilurīnvielas hipoglikemizējošiem līdzekļiem, sulfasalazīns potencē šo medikamentu iedarbību.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Dati par ierobežotu zāļu iedarbībai pakļautu grūtnieču skaitu neliecina par nevēlamu sulfasalazīna ietekmi uz grūtniecību vai augļa un jaundzimušā veselību. Pašlaik nav pieejami citi nozīmīgi epidemioloģiski dati. Zāles parakstot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Grūtnieces drīkst lietot sulfasalazīnu tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams, un tikai mazākā efektīvā devā. Sulfasalazīna lietošana nav ieteicama grūtniecības pēdējā trimestrī, jo jaundzimušo organismā tas var izspiest bilirubīnu no tā saistības pie plazmas proteīniem, izraisot jaundzimušajiem kodolu dzelti.

Jaundzimušajiem ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu tas var izraisīt hemolītisku anēmiju.

Sulfasalazīns mātes pienā izdalās ļoti mazā daudzumā, tādēļ jaundzimušo kodolu dzeltes iespēja veselam mazulim ir niecīga, un to apliecina arī pieredze. Traucējumi varētu rasties priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem un citiem jaundzimušajiem, kuriem pastāv risks. Sulfapiridīns atšķiras no sulfasalazīna – mātes pienā tas sasniedz koncentrāciju, kas atbilst aptuveni 40% tā koncentrācijas plazmā, taču ir tikai vidēji stipri saistījies pie plazmas proteīniem. Tā kā sulfasalazīna ietekme uz zīdaiņiem nav pietiekami izpētīta, zīdīšana terapijas laikā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav ziņu par Sulfasalazīna Krka ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās sulfasalazīna blakusparādības ir saistītas galvenokārt ar lielu sulfapiridīna koncentrāciju asinīs, sevišķi pacientiem, kam tā noārdīšanās ir lēnāka (pacienti ar lēno acetilēšanu). Nevēlamās blakusparādības biežāk rodas pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Nevēlamās blakusparādības, kas var rasties sulfasalazīna terapijas laikā, pēc rašanās biežuma iedalītas šādās grupās:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$),
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$),
- ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādību biežums atsevišķās orgānu sistēmās:

Izmeklējumi

- retāk: paaugstināts amilāzes, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes un aknu transamināžu līmenis serumā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- bieži: leikopēnija, neitropēnija, makrocitoze, pancitopēnija (skatīt apakšpunktu 4.4)
- retāk: megaloblastiskā anēmija, hemolītiskā anēmija, agranulocitoze, trombocitopēnija
- ļoti reti: aplastiskā anēmija, methemoglobīnēmija, Heinca ķermenīšu anēmija, hipoprotrombinēmija, limfadenopātija, eozinofilija

Nervu sistēmas traucējumi

- bieži: galvassāpes
- reti: perifērā neiropātija, reibonis, krampji, ataksija
- ļoti reti: aseptisks meningīts

Ausu un labirinta bojājumi

- retāk: troksnis ausīs

Sirdsdarbības traucējumi

- ļoti reti: miokardīts

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- ļoti reti: Reino sindroms

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

- reti: plaušu infiltrācija, elpas trūkums, klepus
- ļoti reti: fibrozējošs alveolīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- bieži: slikta dūša, vemšana
- retāk: caureja, stomatīts, parotīts
- reti: pankreatīts
- ļoti reti: zarnu bārktīņu atrofija, metāliska garša

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

- reti: nefrotiskais sindroms, hematūrija, proteinūrija, kristalūrija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

- bieži: anoreksija
- retāk: pacientiem ar porfīriju sulfasalazīns var izraisīt akūtu slimības uzliesmojumu

Imūnās sistēmas traucējumi

- ļoti reti: toksiskā epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, seruma slimība, ģeneralizēti izsitumi uz ādas, *exanthema multiforme*, eksfoliatīvs dermatīts, sistēmiskā sarkanā vilkēde, fotosensitivitātes reakcijas, zāļu izraisīts drudzis, periorbitāla tūska, konjunktīvas vai radzenes mezglainais poliarteriīts, nātrene, nieze, apsārtums var rasties neatkarīgi no devas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- reti: hepatīts; urīns, āda vai mīkstās kontaktlēcas var kļūt oranždzeltenas.

Ādas un zemādas audu bojājumi

- ļoti reti: alopecija

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

- retāk: atgriezeniska oligospermija, atgriezeniska vīriešu neauglība

Psihiskie traucējumi

- retāk: depresija, bezmiegs
- reti: halucinācijas

Ja rodas smagas nevēlamās blakusparādības, terapija jāpārtrauc.

4.9. Pārdozēšana

Pārāk lielas devas izraisa sliktu dūšu, vemšanu un sāpes vēderā. Ja lietotas ļoti lielas sulfasalazīna devas, var būt anūrija, kristālu veidošanās urīnā, hematūrija un centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmes (krampji).

Toksicitāte ir proporcionāla sulfapiridīna koncentrācijai serumā.

Ārstēšana: uzsūkšanās aizkavēšana (vemšana, kuņģa skalošana, zarnu iztukšošana), urīna alkalizācija, forsētā diurēze. Anūrijas gadījumā un/vai nieru darbības traucējumu gadījumā jāierobežo šķidruma un elektrolītu lietošana. Pretlīdzekļu iedarbīgumu var novērtēt, nosakot sulfapiridīna koncentrāciju serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: aminosalicilskābe un līdzīgas zāļu vielas, ATĶ kods: A07EC01.

Sulfasalazīnam (salazosulfapiridīnam) piemīt imūnsistēmu nomācoša, pretiekauma un pretmikrobu iedarbība. Labāk zināma iedarbība ir tā diviem metabolītiem, kuri darbojas vietēji zarnu sienā un sistēmiski. Sulfapiridīns, iespējams, kavē dabisko galējājšūnu darbību un limfocītu transformāciju. 5-aminosalicilskābes (mesalazīna) pretiekauma darbība iespējams ir vissvarīgākā darbība zarnu iekaisuma slimību ārstēšanā. Tā ir galvenokārt vietēja; zarnu sienā tā inhibē ciklooksigenāzi un lipooksigenāzi, tādējādi kavējot prostaglandīnu, leukotriēnu un citu iekaisuma mediatoru veidošanos. Tā iespējams arī saista brīvos skābekļa radikāļus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Apmēram 30% no uzņemtā sulfasalazīna uzsūcas tievajās zarnās; atlikušos 70% līdz sulfapiridīnam un 5-aminosalicilskābei metabolizē zarnu baktērijas resnajā zarnā. Sulfasalazīna un tā metabolītu maksimālā koncentrācija serumā dažādiem cilvēkiem ievērojami atšķiras; pacientiem ar lēno acetilēšanu tā ir daudz lielāka un biežāk rodas nevēlamās blakusparādības. Sulfasalazīns sasniedz maksimālo koncentrāciju 3 - 12 stundas pēc zarnās šķīstošo tablešu lietošanas. Tā ir izteikti saistīta ar plazmas olbaltumvielām un saistaudiem. Liela daļa absorbētā sulfasalazīna kopā ar žulti atgriežas zarnās; mazs daudzums neizmainītā veidā izdalās urīnā. Sulfasalazīna eliminācijas pusperiods ir 5 - 10 stundas.

Lielākā daļa atbrīvotā sulfapiridīna tiek absorbēta un maksimālo koncentrāciju asins serumā sasniedz 12 - 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Tas metabolizējas aknās (acetilēšanās, hidroksilēšanās un saistīšanās ar glikuronskābi) un izdalās caur nierēm. Atkarībā no acetilēšanās ātruma eliminācijas pusperiods ir 6 - 14 stundas.

Tikai apmēram 30% no 5-aminosalicilskābes uzsūcas un acetilējas aknās un izdalās caur nierēm. Atlikusī daļa neizmainītā veidā izdalās ar izkārnījumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Akūtas toksicitātes pētījumi ir parādījuši, ka sulfasalazīns ir praktiski netoksisks pelēm un žurkām. Perorālās LD₅₀ vērtības žurkām bija 12 500 mg/kg.

Tēviņu auglības traucējumus novēroja žurkām un trušiem, kas saņēma 6 reizes lielāku sulfasalazīna devu par parasto cilvēku devu; tādas pašas devas mātītēm grūsnības laikā auglim nebija kaitīgas.

In vitro testi rādīja, ka sulfasalazīns var izraisīt hromosomu bojājumus cilvēka limfocītiem. Iespējams, ka hromosomu bojājumi notiek G1 mitotiskās šūnu dalīšanās agrā stadijā.

Pēc ilgstošas sulfanilamīdu ievadīšanas žurkām novēroja vairogdziedzera ļaundabīgus audzējus. Sulfanilamīdu spēja izraisīt vēzi konstatēta arī pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Povidons

Preželatinēta ciete

Magnija stearāts (E572)

Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteru iepakojums (Al folija, PVH folija): 50 apvalkotās tabletes pa 500 mg kastītē (5 blisteri pa 10 tabletēm).

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

95-0052

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada novembrī