

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Sulfasalazin Krka 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg sulfasalazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so okrogle, rahlo izbočene, rjavo-rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo priporočamo za:

- zdravljenje akutnih izbruhov in poslabšanj Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa in proktitisa,
- vzdrževanje remisije ulceroznega kolitisa in proktitisa,
- zdravljenje revmatoidnega artritisa in juvenilnega idiopatičnega kroničnega poliartritisa, ki se ne odzivata dovolj na zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravilo Sulfasalazin Krka lahko kombinirate s kortikosteroidi in metronidazolom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri odmerjanju je treba upoštevati resnost bolezni in morebitne neželene učinke.

Akutni izbruh ulceroznega kolitisa in proktitisa ter Crohnova bolezen

Odrasli in otroci, starejši od 16 let, naj jemljejo 4-krat na dan po 2 do 4 tablete (1 g do 2 g).

Otroci, starejši od dveh let, lahko dobijo 40 do 60 mg zdravila na kg telesne mase na dan.

Po vzpostavitvi remisije postopno zmanjšujte odmerke.

Vzdrževanje remisije ulceroznega kolitisa in proktitisa

Priporočeni vzdrževalni odmerek za odrasle in otroke, starejše od 16 let, je 1 tableta (500 mg) 4-krat na dan.

Otroci, starejši od dveh let, lahko dobijo 20 do 30 mg sulfasalazina na kg telesne mase na dan.

Trajanje vzdrževalnega zdravljenja ni omejeno.

Revmatoidni artritis in juvenilni idiopatični kronični poliartritis

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke, starejše od 16 let, je 2 do 3 g na dan. Bolniki naj začnejo zdravljenje z 1 tableto (500 mg) sulfasalazina na dan. Odmerek sulfasalazina naj z enotedenskimi razmiki postopno povečujejo, tako da bodo po 4 tednih jemali po 2 tableti (1 g) 2- do 3-krat na dan. Klinični učinek se predvidoma pokaže po 6 do 10 tednih zdravljenja.

Zdravilo je treba jemati najmanj 6 mesecev.

Otroci, starejši od 6 let, lahko dobijo 30 mg do 50 mg sulfasalazina na kg telesne mase na dan, razdeljenega na dva ali tri odmerke. Bolniki naj začnejo zdravljenje z eno tretjino ali eno četrtino

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

priporočenega vzdrževalnega odmerka, npr. 1 tableto zvečer. Odmerek sulfasalazina naj z enotedenskimi razmiki postopno povečujejo, dokler ne dosežejo priporočenega odmerka. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g (4 tablete).

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri starejših

Priporočeni so normalni odmerki sulfasalazina za odrasle.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši od 60 ml/min) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Priporočeni so normalni odmerki sulfasalazina za odrasle. Pred začetkom zdravljenja in občasno med zdravljenjem priporočamo pregled seča. Med zdravljenjem je treba skrbeti za dobro hidracijo bolnika.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem

Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Priporočeni so normalni odmerki sulfasalazina za odrasle.

Pediatrična populacija

Zdravila ne priporočamo otrokom s kronično vnetno črevesno boleznijo, mlajšim od 2 let, in otrokom z juvenilnim idiopatičnim kroničnim poliartritisom, mlajšim od 6 let, ker varnost in učinkovitost zdravljenja nista potrjeni, ter pri sistemski obliki juvenilnega idiopatičnega kroničnega poliartritisa, ker pogosto lahko povzroči neželene učinke, med drugim tudi stanje, podobno serumski bolezni (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Bolnik naj zaužije tablete s kozarcem tekočine, med obrokom.

Izpuščeni odmerek zdravila naj bolnik zaužije čimprej, razen če je že blizu časa, ko bi moral vzeti naslednjega. V tem primeru naj vzame le 1 odmerek ob običajnem času.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, sulfonamide, salicilate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila ne smejo jemati bolniki z zlatenico ali porfirijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o hudih okužbah, povezanih z mielosupresijo, vključno s sepsa in pljučnico. Bolnike, pri katerih se pojavi nova okužba med zdravljenjem s sulfasalazinom, je treba skrbno spremljati. Če pa nastopi huda okužba, je treba z jemanjem sulfasalazina prekiniti. Kadar se razmišlja o uporabi sulfasalazina pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali pa bolnikih z osnovnimi boleznimi, ki lahko povzročajo nagnjenost k okužbam, je potrebna previdnost.

Pred začetkom zdravljenja s sulfasalazinom in občasno med zdravljenjem (na začetku 1-krat do 2-krat mesečno, nato vsake 3 do 6 mesecev) priporočamo pregled krvi (kompletno krvno sliko) in seča.

Bolnikom je treba tudi svetovati, naj takoj poročajo o kakršni koli bolečini v žrelu, povišani telesni temperaturi, splošnem slabem počutju, bledici, purpuri, zlatenici ali kateri koli nepričakovani nespecifični bolezni med zdravljenjem s sulfasalazinom, ker to lahko kaže na mielosupresijo, hemolizo ali hepatotoksičnost. V tem primeru je treba zdravljenje takoj prekiniti in počakati na izvide krvne preiskave. Glejte poglavje 4.4 "Vpliv na laboratorijske preiskave".

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

Sulfasalazin v peroralni obliki zavira absorpcijo in presnovo folne kisline in lahko povzroči pomanjkanje folne kisline (glejte poglavje 4.6), kar lahko potencialno privede do hudih krvnih boleznih (npr. makrocitoze, pancitopenije). To se lahko normalizira z dajanjem folne kisline ali folinske kisline (levkovorina).

Ker lahko sulfasalazin povzroči hemolitično anemijo, ga je treba dajati previdno bolnikom s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (G-6-PD).

Ker sulfasalazin povzroča kristalurijo in nastajanje ledvičnih kamnov, je treba zagotoviti zadosten vnos tekočin med zdravljenjem.

Pri moških, ki jemljejo sulfasalazin, se lahko pojavita oligospermija in neplodnost, ki izgineta 2 do 3 mesece po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Posebno pozornost je pri zdravljenju s sulfasalazinom treba posvetiti bolnikom z zmanjšanim ledvičnim (očistek kreatinina manjši od 60 ml/min) ali jetrnim delovanjem, bronhialno astmo in alergijo (možna je navzkrižna preobčutljivost na furosemid, tiazidne diuretike, derivate sulfonilsečnine in zaviralce ogljikove anhidraze).

V primeru alergije in drugih hudih stranskih učinkov je potrebno jemanje sulfasalazina prekiniti. Pri blažjih oblikah alergije na sulfasalazin je možno bolnika desenzibilizirati.

Med uporabo zdravila Sulfasalazin Krka so poročali o življenjsko nevarnih kožnih reakcijah, in sicer Stevens - Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.8). Bolnike moramo opozoriti na znake in simptome SJS in TEN ter jih skrbno spremljati zaradi možnosti pojava kožnih reakcij. Tveganje za pojav SJS ali TEN je največje v prvih tednih zdravljenja.

Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. poslabšanje kožnega izpuščaja, pogosto z mehurji ali lezijami na sluznici), je treba zdravljenje z zdravilom Sulfasalazin Krka prekiniti.

Obvladovanje SJS in TEN je najučinkovitejše, če diagnozo postavimo zgodaj in takoj prekinemo z zdravljenje z zdravilom, za katerega sumimo, da je povzročilo bolezen. Zgodnja prekinitev zdravljenja v tem primeru zagotavlja boljšo prognozo.

Če se pri bolniku med uporabo zdravila Sulfasalazin Krka pojavi SJS ali TEN, tega bolnika ne smemo nikoli več zdraviti s tem zdravilom.

Pri bolnikih, ki so jemali različna zdravila, vključno s sulfasalazinom, so poročali o hudih, smrtno nevarnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah, kot je sindrom DRESS (kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom) (glejte poglavje 4.8).

Pomembno je poudariti, da so zgodnji znaki preobčutljivosti, kot sta povišana telesna temperatura ali limfadenopatija, lahko že prisotni, čeprav izpuščaj še ni viden. Če so takšni znaki ali simptomi prisotni, mora zdravnik takoj oceniti stanje bolnika. Če ni možno najti drugega vzroka za nastanek teh znakov ali simptomov, je treba zdravljenje s sulfasalazinom prekiniti.

Hude preobčutljivostne reakcije lahko zajemajo tudi notranje organe, kot je npr. hepatitis, nefritis, miokarditis, mononukleozni podoben sindrom (pseudomononukleoz), hematološke nepravilnosti (vključno s hematofagno histiocitozo) in/ali pneumonitis, vključno z eozinofilno infiltracijo.

Pediatrična populacija

Uporaba sulfasalazina pri otrocih s sistemsko obliko juvenilnega idiopatičnega kroničnega poliartritisu ima lahko za posledico serumski boleznijo podobno reakcijo, zato njegove uporabe pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Nekatere vrste mehkih kontaktnih leč za podaljšano nošenje se med zdravljenjem lahko trajno obarvajo.

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

Vpliv na laboratorijske preiskave

Pri bolnikih, izpostavljenih sulfasalazinu ali njegovemu presnovku, mesalaminu/mesalazinu, so večkrat poročali o morebitnih motnjah meritev normetanefrina v urinu, opravljenih s tekočinsko kromatografijo, kar povzroča lažno pozitivne rezultate preiskav.

Sulfasalazin ali njegovi presnovki lahko vplivajo na absorbanco ultravijolične svetlobe, zlasti pri 340 nm, in lahko povzročajo motnje nekaterih laboratorijskih testov, ki za merjenje absorbance ultravijolične svetlobe okoli te valovne dolžine uporabljajo NAD(H) ali NADP(H). Primeri tovrstnih testov so preiskave sečnine, amoniaka, LDH, α -HBDH in glukoze. Možno je, da se med zdravljenjem z velikimi odmerki sulfasalazina motnje pokažejo tudi pri merjenju alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST), kreatin-kinaze v mišicah/možganih (CK-MB), glutamat-dehidrogenaze (GLDH) ali tiroksina. Glede uporabljene metodologije se posvetujte z laboratorijem, kjer opravljajo preiskave. Pri interpretaciji teh laboratorijskih rezultatov pri bolnikih, ki prejemajo sulfasalazin, je potrebna previdnost. Rezultate je treba interpretirati v povezavi s kliničnimi izsledki.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba sulfonamidov z antagonisti folne kisline ali hipoglikemiki lahko poveča učinke teh zdravil.

Ob sočasni uporabi digoksina in peroralnega sulfasalazina so poročali o zmanjšani absorpciji digoksina, kar je povzročilo, da so bile koncentracije v serumu nižje od terapevtskih.

Ker sulfasalazin zavira tiopurin metiltransferazo (TPMT), so pri sočasnem jemanju 6-merkaptopurina ali njegovega predzdravila azatioprina in peroralnega sulfasalazina poročali o supresiji kostnega mozga in levkopeniji.

Sočasno dajanje peroralnega sulfasalazina in metotraksata bolnikom z revmatoidnim artritisom ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti zdravil. Vendar pa so poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov na prebavilih, zlasti o navzei.

Sulfasalazin zmanjšuje absorpcijo folne kisline.

Ob sočasnem jemanju okrepi učinek antikoagulantov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Reprodukcijske študije na podganah in kuncih niso dokazale škodljivega delovanja na plod (glejte poglavje 5.3). Tudi objavljeni podatki o uporabi sulfasalazina med nosečnostjo niso dokazali teratogenega tveganja. Če sulfasalazin dajemo v nosečnosti, se zdi možnost škodljivih vplivov na plod majhna/nepomembna. Po peroralnem dajanju sulfasalazina pride do zaviranja absorpcije in presnove folne kisline, kar lahko vodi do pomanjkanja folne kisline v organizmu. Ženskam v rodni dobi in nosečnicam, ki jemljejo sulfasalazin, se zato priporoča dodajanje folne kisline (glejte poglavje 4.4). Ker možnosti škodljivega delovanja ni mogoče popolnoma izključiti, lahko dajemo sulfasalazin med nosečnostjo le, če je nujno potrebno in v najmanjšem še učinkovitem odmerku. V zadnjem trimesečju ga ne priporočamo, ker pri novorojenčkih lahko izrine bilirubin z njegovih vezavnih mest na plazemskih beljakovinah in povzroči kernikterus. Pri novorojenčkih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze lahko povzroči hemolitično anemijo.

Dojenje

| | | |
|-----------------|----------------------------------|-------------|
| PI_Text044993_1 | 10.01.2023 - Updated: 10.01.2023 | Page 4 of 9 |
|-----------------|----------------------------------|-------------|

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

Sulfasalazin in sulfapiridin se v majhnih količinah izločata v materino mleko. Obstajajo poročila o krvi v blatu ali driski pri dojenčkih, ki so jih dojile matere, zdravljene s sulfasalazinom. V primerih, ko so pri dojenčkih poročali o takšnih učinkih (krvi v blatu ali driski), so le-ti po prekinitvi zdravljenja matere s sulfasalazinom izginili.

Zelo majhna količina sulfasalazina se izloči v mleko, zato je možnost kernikterusa pri zdravem novorojenčku zanemarljiva, kar potrjujejo dosedanje izkušnje. Težave bi lahko nastopile pri nedonošenih ali drugih rizičnih novorojenčkih. Drugače je s sulfapiridinom, katerega koncentracija v mleku doseže okrog 40 % plazemske, a se le zmerno veže na plazemske beljakovine.

Ker učinki sulfasalazina na dojene otroke niso dovolj preizkušeni, materam ne priporočamo sočasnega dojenja in zdravljenja.

Plodnost

Pri moških, ki jemljejo sulfasalazin, se lahko pojavita oligospermija in neplodnost, ki izgineta 2 do 3 mesece po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliva sulfasalazina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso sistematično ovrednotili.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki sulfasalazina so povezani predvsem z velikimi koncentracijami sulfapiridina v krvi zlasti pri ljudeh, pri katerih je njegova razgradnja počasnejša (počasni acetilatorji). Neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih z revmatoidnim artritidom.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s sulfasalazinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Infekcijske in parazitske bolezni

- neznana pogostnost: aseptični meningitis, pseudomembranski kolitis, parotitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- pogosti: levkopenija
- občasni: trombocitopenija
- neznana pogostnost: pancitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, pseudomononukleoz, hemolitična anemija, makrocitoza, megaloplastna anaemija, anemija s Heinzovimi telesci, hipoprotrombinemija, limfadenopatija, methemoglobinemija, nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

- neznana pogostnost: anafilaksa, serumska bolezen, nodozni poliarteritis

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: anoreksija
- neznana pogostnost: pomanjkanje folatov

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

Psihiatrične motnje

- občasni: depresija, halucinacije, nespečnost

Bolezni živčevja

- pogosti: omotica, glavobol, motnje okušanja
- neznana pogostnost: encefalopatija, periferna nevropatija, motnje voha, ataksija, krči

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- občasni: tinitus
- neznana pogostnost: vrtoglavica

Očesne bolezni

- neznana pogostnost: okužba očesne veznice in beločnice

Srčne bolezni

- neznana pogostnost: alergijski miokarditis, perikarditis, cianoza

Žilne bolezni

- neznana pogostnost: bledica, vaskulitis

Prirojene, družinske in genetske okvare

- neznana pogostnost: pri bolnikih s porfirijo lahko pride do akutnega izbruha bolezni

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- pogosti: kašelj
- občasni: dispneja
- neznana pogostnost: intersticijska bolezen pljuč, eozinofilna infiltracija, fibrozirajoči alveolitis, orofaringealna bolečina

Bolezni prebavil

- zelo pogosti: razdražljivost želodca, slabost
- pogosti: bolečine v trebuhu, driska, bruhanje
- neznana pogostnost: poslabšanje ulceroznega kolitisa, pankreatitis, stomatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- občasni: zlatenica
- neznana pogostnost: jetrna odpoved, fulminantni hepatitis, hepatitis, holestatski hepatitis, holestaza

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: purpura, pruritus
- občasni: alopecija, urtikarija
- zelo redki: toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)
- neznana pogostnost: kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS) (glejte poglavje 4.4), epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom, ekzantem, ekfoliativni dermatitis, angioedem, toksična pustuloderma, lichen planus, fotosenzitivne reakcije, eritem, periorbitalni edem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: artralgiya
- neznana pogostnost: sistemski lupus eritematozus, Sjogrenov sindrom

Bolezni sečil

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

- pogosti: proteinurija
- neznana pogostnost: nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, nefrolitiza, hematurija, kristalurija

Motnje reprodukcije in dojk

- neznana pogostnost: reverzibilna oligospermija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: povišana telesna temperatura
- občasni: edem obraza
- neznana pogostnost: rumeno obarvanje kože in telesnih tekočin

Preiskave

- občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov
- neznana pogostnost: indukcija avtoprotiteles

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki povzročijo slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu. Pri zelo velikih odmerkih se lahko pojavijo anurija, kristalurija in hematurija ter znaki toksičnosti na osrednjem živčevju (konvulzije).

Toksičnost je sorazmerna koncentraciji sulfapiridina v serumu.

Ukrepi: preprečevanje absorpcije (bruhanje, izpiranje želodca, izpraznitev črevesa), alkalizacija urina, forsirana diureza. V primeru anurije oz. ledvične okvare je treba omejiti uživanje tekočine in elektrolitov. Učinkovitost ukrepov lahko spremljamo z merjenjem serumske koncentracije sulfapiridina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiaroiki, protivnetna in protimikrobna zdravila, aminosalicilna kislina in njeni derivati, oznaka ATC: A07EC01.

Sulfasalazin (salazosulfapiridin) deluje imunosupresivno, protivnetno in protimikrobno. Učinek je večinoma posledica delovanja obeh presnovkov, ki delujeta lokalno v črevesni steni in sistemsko. Sulfapiridin verjetno zavira delovanje naravnih celic ubijalk in transformacijo limfocitov. Protivnetno

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

delovanje 5-aminosalicilne kisline je verjetno najpomembnejše pri zdravljenju vnetnih črevesnih bolezni, ker zavira ciklooksigenazo in lipooksigenazo v črevesni steni in tako preprečuje tvorbo prostaglandinov, levkotrienov in drugih mediatorjev vnetja. Verjetno tudi veže proste kisikove radikale. Sulfasalazin ne deluje protibolečinsko.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Okrog 30 % zaužitega sulfasalazina se absorbira iz tankega črevesa; preostalih 70 % s pomočjo črevesnih bakterij v debelem črevesu razpade v sulfapiridin in 5-aminosalicilno kislino.

Porazdelitev

Največje serumske koncentracije sulfasalazina in njegovih presnovkov se zelo razlikujejo med posamezniki; pri počasnih acetilatorjih so bistveno večje in povezane s pogostejšim pojavljanjem neželenih učinkov.

Sulfasalazin doseže največjo serumsko koncentracijo 3 do 12 ur po zaužitju gastrorezistentnih tablet. Močno se veže na plazemske beljakovine in vezno tkivo. Velik delež absorbirane količine sulfasalazina se z žolčem vrača v črevo; majhen delež se izloča nespremenjen s sečem. Razpolovna doba izločanja sulfasalazina je 5 do 10 ur.

Večina sproščenega sulfapiridina se absorbira in doseže največjo serumsko koncentracijo 12 do 24 ur po zaužitju zdravila.

Biotransformacija in izločanje

Sulfapiridina se presnavlja v jetrih (acetilacija, hidroksilacija in konjugacija z glukuronsko kislino) in izloča preko ledvic. Razpolovna doba izločanja je 6 do 14 ur, odvisno od hitrosti acetilacije.

Le okrog 30 % 5-aminosalicilne kisline se absorbira in acetilira v jetrih ter izloči preko ledvic. Preostali delež se izloči v nespremenjeni obliki z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale, da sulfasalazin skoraj ni toksičen za podgane in miši. Po peroralnem dajanju je bila LD₅₀ za podgane 12.500 mg/kg.

Dajanje 6-krat večjih odmerkov sulfasalazina od običajnega humanega je povzročilo zmanjšanje plodnosti podganjih in kunčjih samcev; dajanje enakih odmerkov brejim samicam pa ni škodilo zarodkom.

S testi *in vitro* so ugotovili, da sulfasalazin lahko poškoduje kromosome v humanih limfocitih. Poškodba kromosomov verjetno nastane v zgodnji fazi G1 mitotske delitve celice. Pri podganah so po dolgotrajnem jemanju sulfonamidov ugotavljali malignome ščitnice. Kancerogenetski potencial sulfonamidov so ugotovili tudi pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon (E1201)
predgelirani škrob
magnezijev stearat (E470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)

| | |
|---------|---------------|
| 1.3.2 | Sulfasalazine |
| Mock-up | SI-Slovenia |

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 50 filmsko obloženih tablet (5 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01468/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 4. 2023