

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salazopyrin® EN 500 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 500 mg sulfasalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valmisteen kuvaus: Keltaoranssi, soikea, kupera tabletti, koko 10 x 18 mm, merkintä "KPh" toisella puolella ja "102" toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen koliitti, Crohnin tauti, epäspesifiset koliitit ja käymiskoliitit (ei ameebojen eikä mätänemisbakteerien aiheuttama koliitti), äkillinen ja krooninen nivelreuma, pyoderma gangraenosum.

4.2 Annostus ja antotapa

Salazopyrin EN on erityisesti tarkoitettu niille potilaille, joille päällystämätön tabletti aiheuttaa haittavaikutuksia ruuansulatuskanavassa.

Salazopyrin EN -enterotablettien annostus on sovitettava siedettävyyden ja hoitovasteen mukaan. Niille potilaille, joita ei aikaisemmin ole hoidettu Salazopyrin EN -enterotableteilla, suositellaan annoksen asteittaista suurentamista ensimmäisten 9 vuorokauden aikana. Enterotabletit on otettava aterioiden yhteydessä tasaisesti jaettuna läpi vuorokauden. Enterotabletit on otettava kokonaisina: niitä ei saa murskata eikä jakaa.

Annostus suolistotulehduksissa

Akuutit kohtaukset

Aikuiset ja iäkkäät potilaat: 2–4 tablettiä 3 (- 4) kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat: 40–60 mg painokiloa ja vuorokautta kohti jaettuna 3–6 annokseen.

Estohoito

Haavaisen koliitin rauhallisessa vaiheessa määrätään ylläpitoannos, joka pitää potilaan oireettomana, yleensä 2 enterotablettiä 2 (- 3) kertaa vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan tällä annoksella keskeytyksettä, joissakin tapauksissa koko eliniän, ellei haittavaikutuksia ilmene. Tilan huonontuessa annosta suurennetaan 2 (- 4) enterotablettiin 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Annostus nivelreumassa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat: Hoito aloitetaan yhdellä enterotabletilla vuorokaudessa. Annosta suurennetaan viikoittain yhdellä enterotabletilla, kunnes ylläpitoannos 2 enterotablettiä 2 kertaa vuorokaudessa (2 g) on

saavutettu. Joissakin tapauksissa annos voidaan suurentaa 6 enterotablettiin (enintään 3 g), jos potilas sietää ja hoito vaatii näin suurta annosta.

Pediatriset potilaat: Ei annostussuosituksia nuoruusiän nivelreuman hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sen metaboliiteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, sulfonamideille tai salisylaateille.
- Akuutti intermittoiva porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressioon liittyviä vakavia infektioita, kuten sepsistä ja keuhkokuumetta, on ilmoitettu esiintyneen. Potilaita, joille kehittyy sulfasalatsiinihoidon aikana uusi infektio, täytyy tarkkailla tiiviisti. Sulfasalatsiinin anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Varovaisuutta täytyy noudattaa, kun sulfasalatsiinin käyttöä harkitaan potilaille, joilla on aiemmin ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai joilla on jokin perussairaus, joka saattaa altistaa potilaan infektioille.

Verenkuvaa (valkosolunäärä ja erittelylaskenta mukaan lukien) ja maksan toiminta on tutkittava hoidon alussa ja sen jälkeen joka toinen viikko kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Seuraavien kolmen kuukauden ajan määrykset on tehtävä neljän viikon välein. Tämän jälkeen verenkuvaa ja maksan toiminta on tutkittava kolmen kuukauden välein. Munuaistoiminta on tutkittava hoidon alussa ja säännöllisin välein hoidon aikana. Tämän jälkeen seuranta on jatkettava potilaan voinnin mukaan. Sulfasalatsiinihoidon aikana ilmenevät kliiniset merkit, kuten kurkkukipu, kuume, kalpeus, purppura tai keltaisuus, voivat viitata myelosuppressioon, hemolyyysiin tai maksatoksisuuteen. Sulfasalatsiinihoito on keskeytettävä, kunnes verikokeiden tulokset ovat saatavilla (ks. kohta 4.4. ”Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin”).

Sulfasalatsiinia ei saa antaa potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai verisolujen muutoksia, elleivät hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ylitä siitä aiheutuvia haittoja.

Sulfasalatsiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikeita allergioita tai keuhkoastma.

Vaikeisiin yliherkkyysreaktioihin voi kuulua sisäelinten ongelmia, joita ovat mm. maksatulehdus, munuaistulehdus, sydänlihaksen tulehdus, mononukleoosin kaltainen oireyhtymä (eli pseudomononukleoosi), hematologiset poikkeavuudet (hematofaginen histiosytoosi mukaan lukien) ja/tai keuhkokuume, eosinofiilinen infiltraatio mukaan lukien.

Eri lääkkeitä, mukaan lukien sulfasalatsiinia, käyttäneillä potilailla on raportoitu vaikea-asteisia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysreaktioita, kuten iho- ja systeemioireisia lääkeriiktoita (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). On tärkeää huomata, että potilaalla saattaa olla yliherkkyyden varhaisia ilmenemismuotoja, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia oireita tai löydöksiä esiintyy, potilas on heti tutkittava. Sulfasalatsiinihoito on lopetettava, jos oireille ja löydöksille ei voida varmistaa muuta syytä.

Sulfasalatsiinin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin vakavia ihoreaktioita, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan, mukaan lukien eksfoliativinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Tällaisten tapahtumien riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa, ja suurin osa näistä tapahtumista on ilmaantunut ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Sulfasalatsiinihoito on lopetettava heti ihottuman, limakalvovaurioiden tai muiden yliherkkyyslöydösten ilmaantuessa.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille, joilla on yleisoireinen lastenreuma, voi johtaa seeruumitaudin kaltaiseen reaktioon ja siksi sulfasalatsiinin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Sulfasalatsiini voi aiheuttaa hemolyyttistä anemiaa, joten sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutos.

Foolihapon puutoksesta johtuvat veren kuvan muutokset (esim. makrosytoosi ja pansytopenia) voidaan korjata antamalla potilaalle foolihappoa tai foliinihappoa (leukovoriinia).

Koska sulfasalatsiini aiheuttaa kristalluriaa ja munuaiskivien muodostusta, potilaan riittävästä nesteensaannista on huolehdittava.

Ihon ja elimistön eritteiden värjäytymistä keltaisiksi on raportoitu.

Jos ilmenee vakavia reaktioita, lääkkeen käyttö on heti lopetettava.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Useita ilmoituksia on tehty mahdollisesta interferenssistä nestekromatografialla tehtyyn virtsan normetanefriinimääritykseen. On havaittu, että interferenssi on voinut aiheuttaa väärän positiivisen testituloksen potilaille, jotka ovat altistuneet sulfasalatsiinille tai sen metaboliitille mesalamiinille/mesalatsiinille.

Sulfasalatsiini tai sen metaboliitit saattavat häiritä ultraviolettilähteen absorbanssia, etenkin aallonpituudella 340 nm, ja saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriomäärityksiin, joissa käytetään NAD(H):ta tai NADP(H):ta ultraviolettilähteen absorbanssin mittaamiseen kyseisellä aallonpituudella. Tällaisia määrityksiä ovat esimerkiksi urea, ammoniakki, LDH, α -HBDH ja glukoosi. On mahdollista, että suurina annoksina annettu sulfasalatsiinihoito voi vaikuttaa alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), kreatiiniinikinaasin lihaksissa/aivoissa (CK-MB), glutamaattidehydrogenaasin (GLDH) tai tyroksiinin määrityksiin. Kysy tutkimuslaboratoriolta, mitä menetelmää he käyttävät. Näitä laboratoriotuloksia on tulkittava varoen, jos potilas saa sulfasalatsiinia. Tulosten tulkinnassa on otettava huomioon kliiniset löydökset.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digoksiinin heikentynyttä imeytymistä on raportoitu käytettäessä sitä samanaikaisesti sulfasalatsiinin kanssa. Foolihapon puutosta voi ilmetä, koska sulfasalatsiini estää folaatin imeytymistä.

Luuylidysplasiaa ja leukopeniaa on ilmoitettu, kun tiopuriini-6-merkaptopuriinia tai sen aihiolääkettä atsatiopriinia ja suun kautta otettavaa sulfasalatsiinia käytettiin samanaikaisesti, koska sulfasalatsiini estää tiopuriinimetabolismin (TPMT).

Suun kautta otettavan sulfasalatsiinin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö nivelreumapotilaille ei muuttanut lääkkeiden farmakokinetiikkaa. Maha-suolikanavaan liittyvien haittavaikutusten, erityisesti pahoinvoinnin, esiintyvyys kuitenkin suureni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei todettu näyttöä sikiöön kohdistuvasta vahingosta. Suun kautta otettava sulfasalatsiini estää foolihapon imeytymistä ja metaboliaa ja saattaa aiheuttaa foolihapon puutetta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Vauvoilla on raportoitu hermostoputken sulkeutumishäiriöitä, kun äiti on käyttänyt sulfasalatsiinia raskauden aikana, mutta sulfasalatsiinin merkitystä tällaisten vikojen suhteen ei ole varmistettu. Koska vahingon mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois, sulfasalatsiinia saa käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on selvästi välttämätöntä.

Imetys

Sulfasalatsiini ja sulfapyridiini kulkeutuvat äidinmaitoon määrinä, joista ei todennäköisesti ole vaaraa terveelle lapselle. Varovaisuutta on noudatettava, jos lapsi on keskonen tai jos vastasyntynyt on ikteerinen.

Verisiä ulosteita tai ripulia on ilmoitettu imeväisillä, joiden äidit käyttivät sulfasalatsiinia imetyksen aikana. Niissä tapauksissa, joissa lopputulema ilmoitettiin, imeväisen veriset ulosteet tai ripuli paranivat, kun äiti lopetti sulfasalatsiinin käytön.

Hedelmällisyys

Sulfasalatsiinilla hoidetuilla miehillä saattaa esiintyä oligospermiaa ja hedelmättömyyttä. Nämä vaikutukset näyttävät häviävän 2–3 kuukauden kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sulfasalatsiinin vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu systemaattisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia sulfasalatsiinihoidon aiheuttamia haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavaperäiset oireet. Osa haittavaikutuksista on annoksesta riippuvaisia, ja oireita voidaan usein lievittää pienentämällä annostusta. Noin 75 % haittavaikutuksista ilmenee kolmen kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja yli 90 % ilmenee kuuden kuukauden kuluessa.

Vakavia ihoreaktioita (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, hengenvaarallisia systeemisiä yliherkkyysoireyhtiä kuten DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) sekä anafylaktisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Alla oleva taulukko perustuu kaikkiin eri annostusmuodoista raportoituhiin haittavaikutuksiin.

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Tuntematon	aseptinen meningiitti, pseudomembranoottinen koliitti
Veri ja imukudos	Yleinen	leukopenia
	Melko harvinainen	trombosytopenia [†]
	Tuntematon	pansytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, pseudomononukleosi* [†] , hemolyyttinen anemia, makrosytoosi, megaloblastianemia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	anafylaksi*, seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	ruokahaluttomuus
	Tuntematon	folaaatin puute* [†]
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	masennus
Hermosto	Yleinen	huimaus, päänsärky, makuuain häiriöt
	Tuntematon	enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, hajuain häiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	tinnitus
Sydän	Tuntematon	myokardiitti* [†] , perikardiitti, syanoosi
Verisuonisto	Tuntematon	kalpeus* [†]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	yskä
	Melko harvinainen	hengenahdistus
	Tuntematon	interstitiaalinen keuhkosairaus*, eosinofiilinen infiltraatio, fibrosoiva alveoliitti, suunielun kipu* [†]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	mahavaivat, pahoinvointi
	Yleinen	vatsakipu, ripuli*, oksentelu*
	Tuntematon	haavaisen koliitin paheneminen*, haimatulehdus

Maksa ja sappi	Melko harvinainen	keltaisuus* [†]
	Tuntematon	maksan vajaatoiminta*, fulminantti hepatiitti [†] , hepatiitti [†] *, kolestaattinen hepatiitti*, kolestaasi*
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	purppura* [†] , kutina
	Melko harvinainen	alopesia, urtikaria
	Tuntematon	iho- ja systeemioireinen lääkereaktio (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)* [†] , epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) [†] , Stevens–Johnsonin oireyhtymä [†] , eksanteema, eksfoliativinen dermatiitti [†] , angioedeema*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, punajäkälätauti, valoyliherkkyys, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	nivelkipu
	Tuntematon	systeeminen lupus erythematosus, Sjögrenin oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	proteinuria
	Tuntematon	nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalfriitti, munuaiskivitauti*, hematuria, kristalluria [†]
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	korjautuva oligospermia**
Yleisoireet	Yleinen	kuume [†]
	Melko harvinainen	kasvojen turvotus
	Tuntematon	ihon ja elimistön nesteiden värjäytyminen keltaiseksi*
Tutkimukset	Melko harvinainen	kohonnut maksaentsyymipitoisuus
	Tuntematon	autovasta-aineiden induktio
Esiintyvyyssuokat: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		
* Haittavaikutus todettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen		
[†] ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet		

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet: Samankaltaisia kuin muilla sulfonamideilla. Todennäköisimmin esiintyy pahoinvointia ja oksentelua. Sulfasalatsiinin yliannostus ei luultavasti aiheuta vakavaa myrkytystä, paitsi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Hoito: Varhaisessa vaiheessa tapahtuva mahahuuhtelu, runsas laskimonsisäinen nesteytys voimakkaan diureesin aikaansaamiseksi, alkalinisaatio laskimonsisäisellä natriumbikarbonaatilla. Oligurian ja anurian mahdollisuus on pidettävä mielessä. Dialyysi anurian yhteydessä. Methemoglobinemian (syanoosin) yhteydessä annetaan metyleenisinistä 1–2 mg/kg hitaasti laskimoon. Muuten oireenmukainen hoito. Vaikeassa sulfa-hemoglobinemiassa mahdollisesti verensiirto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: A07EC01

Sulfasalatsiinin tai sen metaboliittien, 5-aminosalisyylihapon (5-ASA) ja sulfapyridiinin, vaikutustapaa tutkitaan edelleen, mutta se voi liittyä eläimillä ja *in vitro* -malleissa havaittuihin anti-inflammatorisiin ja/tai immuunivastetta muuntaviin ominaisuuksiin, sidekudosaffiniteettiin ja/tai seroosinesteessä, maksassa ja suolenseinämissä todettuun suhteellisen suureen sulfasalatsiinin pitoisuuteen, joka on osoitettu eläimillä tehdyissä autoradiografisissa tutkimuksissa. Kliiniset tutkimukset, joissa haavaista koliittia sairastaville annettiin sulfasalatsiinia, sulfapyridiiniä ja 5-aminosalisyylihappoa peräsuoleen, ovat osoittaneet, että terapeuttinen vaikutus saattaa pääosin perustua 5-ASA-komponenttiin. Kanta-aineen ja tärkeimpien metaboliittien suhteellista osuutta nivelreuman hoidossa ei tunneta.

5.2 Farmakokineetiikka

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että suun kautta annetun sulfasalatsiinin kanta-aineen absoluuttinen hyötyosuus on alle 15 %. Suolessa sulfasalatsiini hajoaa suolistobakteerien vaikutuksesta sulfapyridiiniksi ja 5-aminosalisyylihapoksi. Näistä kahdesta hajoamistuotteesta sulfapyridiini imeytyy suhteellisen hyvin suolessa ja metaboloituu tehokkaasti, kun taas 5-aminosalisyylihappo imeytyy selvästi huonommin.

Imeytyminen

Kun 9 terveelle miespuoliselle tutkittavalle annettiin 1 g sulfasalatsiinia suun kautta, sulfasalatsiiniannoksesta imeytyi kanta-aineena alle 15 %. Terveillä tutkittavilla on todettu mitattavissa olevia sulfasalatsiinin pitoisuuksia seerumissa 1,5 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Sulfasalatsiinin maksimipitoisuus saavutetaan 3–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, ja keskimääräinen huippupitoisuus (6 µg/ml) saavutetaan 6 tunnin kuluttua.

Sekä sulfapyridiiniin että 5-aminosalisyylihapon huippupitoisuudet saavutetaan noin 10 tunnin kuluttua annosta. Tämä huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva pidempi aika viittaa kulkuun ruoansulatuskanavan läpi suolen alaosaan, jossa bakteerivälitteinen hajoaminen tapahtuu. Sulfapyridiini imeytyy ilmeisesti hyvin koolonista ja sen arvioitu biologinen hyötyosuus on 60 %. Samassa tutkimuksessa todettiin, että 5-aminosalisyylihappo imeytyy selvästi huonommin ruoansulatuskanavasta ja sen arvioitu biologinen hyötyosuus on 10–30 %.

Jakautuminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen sulfasalatsiinin laskettu kokonaisjakaantumistilavuus (V_{dss}) oli 7,5 ± 1,6 l. Sulfasalatsiini sitoutuu voimakkaasti albumiiniin (> 99,3 %), kun vastaavasti sulfapyridiini sitoutuu albumiiniin vain 70-prosenttisesti. Sulfapyridiinin päämetaboliitista asetyylisulfapyridiinistä noin 90 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kuten edellä on todettu, suolessa sulfasalatsiini hajoaa suolistobakteerien vaikutuksesta sulfapyridiiniksi ja 5-aminosalisyylihapoksi. Suunnilleen 15 % sulfasalatsiiniannoksesta imeytyy kanta-aineena ja metaboloituu jossain määrin maksassa näiksi kahdeksi hajoamistuotteeksi. Laskimoon annetun sulfasalatsiinin havaittu puoliintumisaika plasmassa on 7,6 ± 3,4 tuntia. Sulfapyridiini metaboloituu ensisijaisesti asetylaation kautta ja muodostaa asetyylisulfapyridiiniä. Sulfapyridiinin metaboliareitti asetyylisulfapyridiiniksi määräytyy

asetylojien fenotyypin mukaan. Nopeiden asetilojien keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 10,4 tuntia ja hitaiden asetilojien vastaava aika on 14,8 tuntia. Sulfapyridiini voi metaboloitua myös 5-hydroksisulfapyridiiniksi ja N-asetyyli-5-hydroksisulfapyridiiniksi. 5-aminosalisyylihappo metaboloituu ei-asetyloivasta fenotyypistä riippuvaisen reitin kautta N-asetyyli-5-aminosalisyylihapoksi sekä maksassa että suolessa. Koska suun kautta otetun 5-aminosalisyylihapon pitoisuus plasmassa on pieni, ei luotettavia arvioita puoliintumisajasta plasmassa ole mahdollista saada.

Eliminaatio

Imeytynyt sulfapyridiini ja 5-aminosalisyylihappo samoin kuin niiden metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsaan joko vapaina metaboliitteina tai glukuronidikonjugaatteina. Suurin osa 5-aminosalisyylihaposta säilyy paksusuolen ontelossa ja erittyy 5-aminosalisyylihappona ja asetyyli-5-aminosalisyylihappona ulosteeseen. Laskimoon annetun sulfasalatsiinin laskettu puhdistuma oli 1 l/h. Munuaispuhdistuman osuudeksi arvioitiin 37 % kokonaispuhdistumasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Uros- ja naaraspuolisilla F344/N-rotilla ja B6C3F1-hiirillä tehtiin kahden vuoden pituiset karsinogeenisuustutkimukset, joissa käytettiin suun kautta annettavaa lääkeainetta. Sulfasalatsiinia tutkittiin rotilla käyttäen annoksia 84 (496 mg/m²), 168 (991 mg/m²) ja 337,5 (1 991 mg/m²) mg/kg/vrk. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevä virtsatie-epiteelin papillooman esiintyvyyden suureneminen virtsarakossa. Naarasrotista kahdella (4 %) 337,5 mg/kg:n annosta saaneella todettiin virtsatie-epiteelin papilooma munuaisessa. Rotilla todettuun virtsarakon ja munuaisten kasvaimien suurentuneeseen esiintyvyyteen liittyi myös munuais kivien muodostuksen ja virtsatie-epiteelin hyperplasian lisääntyminen. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa sulfasalatsiinia tutkittiin käyttäen annoksia 675 (2 025 mg/m²), 1 350 (4 050 mg/m²) ja 2 700 (8 100 mg/m²) mg/kg/vrk. Uros- ja naarashiirillä todettu maksasoludenoomien tai -karsinoomien esiintyvyys oli kaikilla testatuilla annoksilla merkittävästi suurempi kuin verrokkiryhmässä.

Sulfasalatsiini ei osoittautunut mutageeniseksi bakteerimutagenisuustestissä (Amesin testi) tai HGPRT-geenistä tehdyssä hiiren lymfoomasolutestissä L51784. Sulfasalatsiinin mutageeninen vaste oli kuitenkin epäselvä hiiren ja rotan luuytimen ja hiiren perifeeristen punasolujen mikrotumatestissä ja ihmisen lymfosyyttien sisarkromatidivaihdos-, kromosomipoikkeavuus- ja mikrotumatesteissä.

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa annos oli 800 mg/kg/vrk (4 800 mg/m²) havaittiin uroksen hedelmällisyyden heikkenemistä. Sulfasalatsiinilla hoidetuilla miehillä on kuvattu oligospermiaa ja hedelmättömyyttä. Lääkkeen käytön lopettaminen näyttää peruuttavan nämä vaikutukset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Tärkkelys, esigelatinoitu

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Päällyste:

Selluloosa-asetaatiftalaatti

Propyleeniglykoli

Kiillote:

Talkki

Makrogoli

Karnaubavaha

Glyserolimonostearaatti
Valkovaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 enterotablettia keltaisella kierrekorkilla (polypropyleeni) varustetussa muovipurkissa (polyetyleni).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kierrekorkilla varustettu pakkaus on erityisesti suunniteltu reumaatikoille. Pakkaus on helppo avata esim. kynän avulla, jos käsien puristusvoima on heikko.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5806

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 1969
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salazopyrin® EN 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 500 mg sulfasalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Läkemedlets utseende: Gulorange, oval, konvex tablett, storlek 10 x 18 mm, märkning ”KPh” på ena sidan och ”102” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit, Crohns sjukdom, ospecificerad kolit och fermenteringskolit (men inte kolit orsakad av amöbor eller nedbrytande bakterier), plötslig och kronisk reumatoid artrit, pyoderma gangraenosum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Salazopyrin EN är speciellt avsedd för patienter som får gastrointestinala biverkningar av odragerade tabletter.

Dosering av Salazopyrin EN enterotabletter ska anpassas enligt tolerans och behandlingssvar. För patienter som inte tidigare behandlats med Salazopyrin EN enterotabletter rekommenderas en gradvis ökning av dosen under de 9 första dygnen. Enterotabletter ska tas i samband med måltid och fördelas jämnt över dygnet. Enterotabletter ska tas hela, de får inte tuggas eller delas.

Dosering vid tarminflammationer

Akuta anfall

Vuxna och äldre patienter: 2–4 tabletter 3 (–4) gånger per dygn.

Pediatrisk population: 40–60 mg/kg kroppsvikt per dygn fördelat på 3–6 doser.

Profylaktisk behandling

Vid ulcerös kolit i lugnt skede ordineras en underhållsdos som håller patienten symtomfri, vanligtvis 2 enterotabletter 2 (–3) gånger per dygn. Behandlingen fortsätter med denna dos utan avbrott, i vissa fall som livslång behandling, såvida inga biverkningar uppstår. Vid försämring av tillståndet ökas dosen till 2 (–4) enterotabletter 3–4 gånger per dygn.

Dosering vid reumatoid artrit

Vuxna och äldre patienter: Behandlingen påbörjas med en enterotablett per dygn. Dosen ökas veckovis med en enterotablett tills underhållsdosen 2 enterotabletter 2 gånger per dygn (2 g) har uppnåtts. I vissa fall kan

dosen ökas till 6 enterotabletter (högst 3 g) om patienten tolererar dosen och en så stor dos krävs för behandlingen.

Pediatrik population: Inga dosrekommendationer för behandling av juvenil reumatoid artrit.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, dess metaboliter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot sulfonamider eller salicylater.
- Akut intermittent porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis och pneumoni, som har ett samband med myelosuppression har rapporterats. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med sulfasalazin ska övervakas noga. Administreringen av sulfasalazin ska avbrytas om en allvarlig infektion utvecklas. Försiktighet ska iakttas då användning av sulfasalazin övervägs hos patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med en underliggande sjukdom som kan predisponera patienten för infektioner.

Blodstatus (inklusive antalet vita blodkroppar och differentialräkning) och kontroll av leverfunktionen rekommenderas i början av behandlingen samt varannan vecka under behandlingens tre första månader. Under därpåföljande tre månader utförs dessa kontroller med fyra veckors mellanrum. Därefter kontrolleras blodstatus och leverfunktion med tre månaders mellanrum. Njurfunktion ska kontrolleras i början av behandlingen och regelbundet under behandlingen. Därefter sker fortsatt övervakning enligt patientens tillstånd. Kliniska tecken, såsom halsont, feber, blekhet, purpura eller gulsot, under behandlingen med sulfasalazin kan tyda på myelosuppression, hemolys eller hepatotoxicitet. Behandlingen med sulfasalazin ska avbrytas tills blodprovresultat är tillgängliga (se även avsnitt 4.4 "Interferens med laboratorietester")

Sulfasalazin får inte ges till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller blodcellsförändringar, såvida inte den eventuella nyttan med behandling överstiger de negativa effekterna.

Sulfasalazin ska användas med försiktighet till patienter med svåra allergier eller bronkialastma.

Svåra överkänslighetsreaktioner kan orsaka problem med de inre organen, t.ex. hepatit, nefrit, myokardit, mononukleosliknande syndrom (dvs. pseudomononukleos), hematologiska avvikelser (inklusive hemofagocyterande histiocytos) och/eller pneumoni, inklusive eosinofil infiltration.

Svåra livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner, såsom läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) har rapporterats hos patienter som tar olika läkemedel, inklusive sulfasalazin. Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber eller lymfadenopati, kan förekomma även utan synbart utslag. Vid sådana symtom eller fynd ska patienten undersökas omedelbart. Behandlingen med sulfasalazin ska sättas ut om en annan orsak till symtomen och fynden inte kan fastställas.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, vissa med dödlig utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med användningen av sulfasalazin. Risken för dessa händelser verkar vara som störst i början av behandlingen och största delen av dessa händelser har inträffat under den första behandlingsmånaden. Sulfasalazin ska sättas ut genast om utslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet uppstår.

Pediatrik population

Användning hos barn med systemisk juvenil idiopatisk artrit kan leda till en serumsjukeliknande reaktion och därför rekommenderas inte sulfasalazin för dessa patienter.

Sulfasalazin kan orsaka hemolytisk anemi och ska därför användas med försiktighet hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Förändringar i blodstatus (t.ex. makrocytos och pancytopeni) som kan hänföras till folsyrabrist kan korrigeras genom tillförsel av folsyra eller folinsyra (leukovorin).

Eftersom sulfasalazin orsakar kristalluri och njurstensbildning ska tillräckligt vätskeintag upprätthållas.

Gulfärgning av hud och sekret har rapporterats.

Vid svåra reaktioner ska läkemedlet omedelbart sättas ut.

Interferens med laborietester

Det har inkommit flera rapporter om eventuell interferens med vätskekromatografiutförda mätningar av normetaneprin i urinen som kan ha orsakat ett falskt positivt testresultat hos patienter som exponerats för sulfasalazin eller dess metabolit mesalamin/mesalazin.

Sulfasalazin eller dess metaboliter kan störa absorptionen av ultraviolett strålning, särskilt vid våglängden 340 nm och kan orsaka interferens med vissa laboriebestämmningar som använder NAD(H) eller NADP(H) för att mäta absorptionen av ultraviolett strålning i denna våglängd. Till sådana bestämmningar hör t.ex. urea, ammoniak, LDH, α -HBDH och glukos. Det är möjligt att behandling med sulfasalazin vid höga doser kan orsaka interferens vid bestämning av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), kreatinkinas-muskel/hjärna (CK-MB), glutamatdehydrogenas (GLDH) eller tyroxin. Rådgör med testlaboriet avseende den använda metoden. Försiktighet ska iaktas vid tolkningen av dessa laborieresultat om patienten får sulfasalazin. Kliniska fynd ska tas i beaktande vid tolkningen av resultaten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nedsatt absorption av digoxin har rapporterats vid samtidig behandling med sulfasalazin. Folsyrabrist kan uppstå då sulfasalazin hämmar absorptionen av folat.

Benmärgssuppression och leukopeni har rapporterats då tiopurin-6-merkaptopurin eller dess prodrug azatioprin och oralt sulfasalazin administrerats samtidigt eftersom sulfasalazin hämmar tiopurinmetyltransferas (TPMT).

Samtidig oral administrering av sulfasalazin och metotrexat till patienter med reumatoid artrit påverkade inte farmakokinetiken av dessa läkemedel. Dock ökade förekomsten av biverkningar i magtarmkanalen, i synnerhet illamående.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I reproduktionsstudier på råttor och kanin konstaterades inga bevis på fosterskador.

Oralt sulfasalazin hämmar absorption och metabolism av folsyra och kan orsaka folsyrabrist (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Det har inkommit rapporter om barn med neuralrörsdefekter vars mödrar använt sulfasalazin under graviditeten men sulfasalazins betydelse för dessa defekter är inte fastställt. Eftersom risker i samband med användning under graviditet inte helt kan uteslutas ska sulfasalazin användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Sulfasalazin och sulfapyridin utsöndras i bröstmjölken i sådan mängd att det troligen inte utgör en risk för ett friskt barn. Försiktighet ska iaktas hos prematura barn och ikteriska nyfödda. Blodig avföring eller diarré har rapporterats hos spädbarn då den ammande kvinnan använt sulfasalazin under amning. I de fall där utfallet rapporterats upphörde den blodiga avföringen eller diarrén hos spädbarnet när den ammande kvinnan slutade använda sulfasalazin.

Fertilitet

Oligozoospermi och infertilitet kan förekomma hos män som behandlats med sulfasalazin. Dessa effekter verkar gå över 2–3 månader efter avslutad användning av läkemedlet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sulfasalazins effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt.

4.8 Biverkningar

Till de vanligaste biverkningarna av sulfasalazinbehandling hör symtom i magtarmkanalen. En del av biverkningarna är dosberoende och kan ofta lindras genom dosminskning. Cirka 75 % av biverkningarna inträffar inom de tre första månaderna efter behandlingsstart och över 90 % inom sex månader.

Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner, såsom DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) samt anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Tabellen nedan baserar sig på samtliga biverkningar som rapporterats i samband med de olika doseringarna.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	aseptisk meningit, pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	leukopeni
	Mindre vanliga	trombocytopeni [†]
	Ingen känd frekvens	pancytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, pseudomononukleos* [†] , hemolytisk anemi, makrocytos, megaloblastanemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	anafylaxi*, serumsjuka
Metabolism och nutrition	Vanliga	aptitlöshet
	Ingen känd frekvens	folatbrist* [†]
Psykiska störningar	Mindre vanliga	depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	yrsel, huvudvärk, störningar i smaksinnet
	Ingen känd frekvens	encefalopati, perifer neuropati, störningar i luktsinnet
Öron och balansorgan	Vanliga	tinnitus
Hjärtat	Ingen känd frekvens	myokardit* [†] , perikardit, cyanos
Blodkärl	Ingen känd frekvens	blekhet* [†]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	hosta
	Mindre vanliga	andnöd
	Ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom*, eosinofil infiltration, fibroserande alveolit, orofaryngeal smärta* [†]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	magbesvär, illamående
	Vanliga	buksmärta, diarré*, kräkningar*
	Ingen känd frekvens	försämring av ulcerös kolit*, pankreatit

Lever och gallvägar	Mindre vanliga	ikterus*†
	Ingen känd frekvens	nedsatt leverfunktion*, fulminant hepatit†, hepatit†*, kolestatisk hepatit*, kolestas*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	purpura*†, klåda
	Mindre vanliga	alopeci, urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*†, epidermal nekrolys (Lyells syndrom)†, Stevens-Johnsons syndrom†, exantem, exfoliativ dermatit†, angioödem*, akut generaliserad exantematös pustulos, lichen ruber, planus, ljusöverkänslighet, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	artralgi
	Ingen känd frekvens	systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	proteinuri
	Ingen känd frekvens	nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, njurstenssjukdom*, hematuri, kristalluri†
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	reversibel oligozoospermi†
Allmänna symtom	Vanliga	feber†
	Mindre vanliga	ansiktsödem
	Ingen känd frekvens	gulfärgning av hud och sekret*
Undersökningar	Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer
	Ingen känd frekvens	induktion av autoantikroppar
<p>Frekvenser: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p> <p>* Biverkningen identifierad efter marknadsintroduktion</p> <p>† Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet</p>		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Liknande som med andra sulfonamider. De mest sannolika symtomen är illamående och kräkningar. Allvarlig intoxikation är inte sannolik efter överdosering av sulfasalazin, förutom vid nedsatt njurfunktion.

Behandling: Ventrikelsköljning i tidigt skede, riklig intravenös vätsketillförsel för att uppnå kraftig diures, alkalisering med intravenös natriumbikarbonat. Eventuell oliguri och anuri ska beaktas. Dialys vid anuri.

Vid methemoglobinemi (cyanos) ges metylenblått 1–2 mg/kg långsamt intravenöst. I övrigt ges behandling enligt symtom. Vid svår sulfhemoglobinemi eventuellt blodtransfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: A07EC01

Utredning av verkningsmekanismen för sulfasalazin eller dess metaboliter, 5-aminosalicylsyra (5-ASA) och sulfapyridin pågår ännu men den kan vara kopplad till de antiinflammatoriska och/eller immunmodulerande egenskaper som upptäckts hos djur och i *in vitro*-modeller, affinitet för bindvävnad och/eller observerad förhållandevis hög sulfasalazinkoncentration i serös vätska, levern och tarmväggen som hos djur påvisats med autoradiografiska metoder. Den terapeutiska effekten kan enligt kliniska studier där sulfasalazin, sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra administrerats rektalt till patienter med ulcerös kolit basera sig huvudsakligen på 5-ASA-komponenten. Den relativa betydelsen av modersubstansen och dess metaboliter för behandling av reumatoid artrit är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

In vivo-studier har visat att den biologiska tillgängligheten av modersubstansen för sulfasalazin efter oral administrering är under 15 %. I tarmen spjälkar tarmbakterierna sulfasalazin till sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra. Av dessa två nedbrytningsprodukter absorberas sulfapyridin relativt bra från tarmen och metaboliseras effektivt, medan 5-aminosalicylsyra absorberas tydligt sämre.

Absorption

Efter administrering av 1 g sulfasalazin via munnen till 9 friska manliga personer absorberades under 15 % av sulfasalazin som moderssubstans. Hos friska personer har mätbara serumkoncentrationer av sulfasalazin observerats 1,5 timmar efter administrering. Maximal koncentration av sulfasalazin uppnås 3–12 timmar efter administrering och den genomsnittliga maximala koncentrationen (6 µg/ml) uppnås efter 6 timmar.

Maximala koncentrationer av både sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra uppnås cirka 10 timmar efter administrering. Den längre tiden till maximal koncentration pekar på passage genom magtarmkanalen till nedre delen av tarmen där bakteriemedierad spjälkning sker. Uppenbarligen absorberas sulfapyridin väl från kolon och den uppskattade biologiska tillgängligheten är 60 %. I samma studie konstaterades att 5-aminosalicylsyra absorberas klart sämre från magtarmkanalen och den uppskattade biologiska tillgängligheten är 10–30 %.

Distribution

Efter intravenös injektion var den beräknade totala distributionsvolymen (V_{dss}) för sulfasalazin $7,5 \pm 1,6$ l. Sulfasalazin binds i hög grad till albumin (> 99,3 %), medan sulfapyridins bindningsgrad till albumin är endast 70 %. Cirka 90 % av sulfapyridins huvudmetabolit acetylsulfapyridin binds till plasmaproteiner.

Metabolism

Såsom tidigare konstaterats, spjälkar tarmbakterierna i tarmen sulfasalazin till sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra. Ungefär 15 % av sulfasalazindosen absorberas som moderssubstans och metaboliseras i någon mån i levern till dessa två nedbrytningsprodukter. Efter intravenös administrering av sulfasalazin är den observerade halveringstiden i plasma $7,6 \pm 3,4$ timmar. Sulfapyridin metaboliseras i första hand genom acetylering och bildar acetylsulfapyridin. Metaboliseringsvägen av sulfapyridin till acetylsulfapyridin bestäms enligt fenotypen för acetylering. Hos snabba acetylerare är den genomsnittliga halveringstiden i plasma 10,4 timmar och hos långsamma acetylerare är tiden 14,8 timmar. Sulfapyridin kan också metaboliseras till 5-hydroxisulfapyridin och N-acetyl-5-hydroxisulfapyridin. 5-aminosalicylsyra metaboliseras till N-acetyl-5-aminosalicylsyra både i levern och tarmen via metaboliseringsvägen som inte är

beroende av fenotypen för acetylering. Eftersom plasmakoncentrationen av 5-aminosalicylsyra efter oral administrering är låg kan inga pålitliga uppskattningar om halveringstiden i plasma ges.

Eliminering

Absorberat sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra samt deras metaboliter elimineras i huvudsak i urinen antingen som fria metaboliter eller som glukuronidkonjugater. Största delen av 5-aminosalicylsyra kvarblir i tjocktarmens lumen och utsöndras som 5-aminosalicylsyra och acetyl-5-aminosalicylsyra i avföringen. Beräknad clearance för sulfasalazin var 1 l/h efter intravenös administrering. Av den totala clearancen uppskattades njurclearance stå för 37 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Två år långa studier avseende karcinogenicitet utfördes på F344/N-råttor (hanar och honor) och B6C3F1-möss med den orala läkemedelsformen. Hos råttor användes sulfasalazindoser om 84 (496 mg/m²), 168 (991 mg/m²) och 337,5 (1 991 mg/m²) mg/kg/dygn. Hos hanråttor observerades en statistiskt signifikant ökning av förekomsten av papillom i urotelet i urinblåsan. Hos två av de honråttor som fick dosen (4 %) 337,5 mg/kg observerades papillom i urotelet i njuren. Tilltagande formation av njurstenar och urotelhyperplasi hörde också samman med den ökade förekomsten av tumörer i urinblåsa och njurar som observerades hos råttor. Hos möss användes sulfasalazindoser om 675 (2 025 mg/m²), 1 350 (4 050 mg/m²) och 2 700 (8 100 mg/m²) mg/kg/dygn. Den observerade ökningen i förekomsten av levercellsadenom eller -karcinom som observerades hos han- och honmöss var signifikant större vid alla testade doser än i kontrollgruppen.

Sulfasalazin var inte mutagent i testet för mutagenicitet hos bakterier (Ames test) eller i HGPR-T-gentestet L51784 med muslymfomceller. Den mutagena responsen av sulfasalazin var dock oklar i benmärgens (hos mus och råttor) och perifera röda blodkroppars (hos mus) mikronukleustest och i test för systerkromatidutbyte, kromosomavvikelse och mikronukleus (hos människa).

I reproduktionsstudier hos råttor med en dos om 800 mg/kg/dygn (4 800 mg/m²) konstaterades nedsatt fertilitet hos hanar. Oligozoospermi och infertilitet har beskrivits hos män som behandlats med sulfasalazin. Dessa effekter verkar gå över efter utsättning av läkemedlet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Stärkelse, pregelatiniserad

Povidon

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Dragering:

Cellulosaacetatftalat

Propylenglykol

Polityr:

Talk

Makrogol

Karnaubavax

Glycerolmonostearat

Vax, vitt

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 enterotabletter i en plastburk (polyetylen) med ett gult skruvlock (polypropylen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förpackningen med skruvlock är särskilt avsedd för reumatiker. Förpackningen är lätt att öppna t.ex. med hjälp av en penna om händerna har nedsatt greppstyrka.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5806

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juni 1969

Datum för den senaste förnyelsen: 30 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.8.2020