

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 tablettia 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 enterotablettia 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 ylläpitotaso 2 enterotablettia 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 infektiota, 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 infektiota tai joilla on jokin perussairaus, joka saattaa altistaa potilaan infektiolle.

Verenkuva (valkosolumäärä 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 määrytykset on tehtävä neljän viikon välein. Tämän jälkeen verenkuva 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, hemolyysiin tai maksatoksisuuteen. Sulfasalatsiinihoito on keskeytettävä, kunnes verikokeiden tulokset ovat saatavilla (ks. kohta 4.4. ”Vaikutukset laboratoriokokeisiin”).

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, eosinofiliinen infiltraatio mukaan lukien.

Eri lääkkeitä, mukaan lukien sulfasalatsiinia, käyttäneillä potilailla on raportoitu vaikea-asteisia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysreaktioita, kuten iho- ja systeemioireisiä lääkereaktioita (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). On tärkeää huomata, että potilaalla saattaa olla yliherkyyden 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 anemiasia, joten sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutos.

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

Koska sulfasalatsiini aiheuttaa kristalluriaa ja munuais kivien 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 ultraviolettivalon absorbanssia, etenkin aallonpituudella 340 nm, ja saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriomäärityksiin, joissa käytetään NAD(H):ta tai NADP(H):ta ultraviolettivalon 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.

Luuysuppressiota ja leukopeniaa on ilmoitettu, kun tiopuriini-6-merkaptopuriinia tai sen aihiolääkettä atsatiopriinia ja suun kautta otettavaa sulfasalatsiinia käytettiin samanaikaisesti, koska sulfasalatsiini estää tiopuriinimetyyliinotransferaasia (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 yliherkkyyssreaktioita 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, pseudomononukleoosi ^{*†} , 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, makuaistin häiriöt
	Tuntematon	enkefalopatia, perifeerinen neuropatia, hajuainin 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 kudος	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, interstitiaalnefriitti, 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 ≥ 1/10; yleinen ≥ 1/100, < 1/10; melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100; harvinainen ≥ 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		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 Farmakokinetiikka

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 sulfapyridiinin 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 $7,5 \pm 1,6$ 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 $7,6 \pm 3,4$ tuntia. Sulfapyridiini metaboloituu ensisijaisesti asetylaation kautta ja muodostaa asetyylisulfapyridiiniä. Sulfapyridiinin metaboliareitti asetyylisulfapyridiiniksi määräytyy

asetyloijan fenotyyppin mukaan. Nopeiden asetyloijien keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 10,4 tuntia ja hitaiden asetyloijien vastaava aika on 14,8 tuntia. Sulfapyridiini voi metaboloitua myös 5-hydroksisulfapyridiiniksi ja N-asetyyli-5-hydroksisulfapyridiiniksi. 5-aminosalisyylihappo metaboloituu ei-asetyloivasta fenotyyppistä 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 papilloomaa 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 naarahiirillä todettu maksasolunadenoomien tai -karsinoomien esiintyvyys oli kaikilla testatuilla annoksilla merkittävästi suurempi kuin verrokkiryhmässä.

Sulfasalatsiini ei osoittautunut mutageeniseksi bakteerimutageenisuustestissä (Amesin testi) tai HGPRT-geenistä tehdyssä hiiren lymfoomasoluestestissä L51784. Sulfasalatsiinin mutageeninen vaste oli kuitenkin epäselvä hiiren ja rotan luuytimen ja hiiren perifeeristen punasolujen mikrotumatestissä ja ihmisen lymfositien 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 (polyetyleeni).

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

28.8.2019