

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sulfasalazin medac 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 500 mg sulfasalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

Vit, oval, dragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av aktiv reumatoid artrit hos vuxna.

Behandling av aktiv juvenil idiopatisk oligoartrit hos barn från 6 års ålder som svarat otillräckligt på antiinflammatoriska läkemedel av icke-steroid natur (NSAID) och/eller lokala glukokortikoidinjektioner.

Behandling av aktiv juvenil idiopatisk polyartrit och spondyloartropati med perifer artrit hos barn från 6 års ålder som inte svarat tillräckligt på NSAID.

Sulfasalazin medac är inte indicerat till patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit eller till patienter med juvenil spondyloartropati utan perifer artrit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Aktiv reumatoid artrit hos vuxna

Om läkare inte anger annat, skall Sulfasalazin medac ges dagligen, initialt i små doser, som sedan gradvis (t.ex. veckovis) ökas till optimala mängder:

Vecka	1	2	3	4 ¹⁾
Morgon	-----	1 tablett (500 mg sulfasalazin)	1 tablett (500 mg sulfasalazin)	2 tabletter (1.000 mg sulfasalazin)
Kväll	1 tablett (500 mg sulfasalazin)	1 tablett (500 mg sulfasalazin)	2 tabletter (1.000 mg sulfasalazin)	2 tabletter (1.000 mg sulfasalazin)

¹⁾ och varje följande vecka

För patienter som efter 3 månader inte svarar tillräckligt på 2 x 2 tabletter per dygn kan dygnsdosen ökas till 3 x 2 tabletter. Dosen bör inte överskrida 4.000 mg sulfasalazin.

Pediatrisk population (≥ 6 års ålder)

Den rekommenderade dagliga dosen är 50 mg/kg kroppsvikt fördelat på två deldoser. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 2 g. För att minska eventuell gastrointestinal intolerans, bör behandlingen inledas med en fjärdedel till en tredjedel av den planerade underhållsdosen och ökas veckovis tills underhållsdosen uppnåtts efter fyra veckor.

Enligt erfarenhet inträder klinisk effektivitet efter 1 – 3 månaders behandling. Tilläggsbehandling med analgetika eller antiinflammatoriska läkemedel rekommenderas, åtminstone tills Sulfasalazin medac börjar ge effekt.

Såväl behandling som tilläggsbehandling utförs under medicinsk övervakning. Sulfasalazin används i allmänhet till långtidsbehandling. Läkemedlet kan tas i många år om det fungerar och tolereras väl.

Administreringssätt

Tabletterna bör tas minst 1 timme före måltid, tillsammans med rikligt med vätska samt sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, dess metaboliter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot sulfonamider eller salicylater
- Nuvarande eller tidigare anamnes med erythema exsudativum multiforme
- Porfyri
- Nuvarande störningar i blodstatus såsom leukopeni eller trombocytopeni
- Ileus
- Allvarlig leversvikt
- Allvarlig njursvikt
- Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (kan drabbas av hemolytisk anemi)
- Åtföljande behandling med metenamin
- Användning hos barn under 6 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Sulfasalazin medac bör endast ges under medicinsk övervakning.

De livshotande hudreaktionerna Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid användning av sulfasalazin.

Patienterna bör informeras om tecknen och symtomen och noga övervakas avseende hudreaktioner.

Störst risk för att SJS eller TEN uppträder är under behandlingens första veckor.

Om det finns symtom eller tecken på SJS eller TEN (t.ex. progressivt hudutslag ofta med blåsor eller slemhinnelesioner) ska behandling med sulfasalazin avbrytas.

Bästa resultat vid hantering av SJS och TEN erhålls genom tidig diagnos och omedelbar utsättning av alla misstänkta läkemedel. Tidig utsättning är förknippad med en bättre prognos.

Om patienten har utvecklat SJS eller TEN vid användning av sulfasalazin så får sulfasalazin aldrig någonsin sättas in till denna patient igen.

Kontroller

Före och under behandling med Sulfasalazin medac bör blodbilden inklusive trombocyter och differentialräkning liksom leverfunktion (alkaliska fosfataser, S-ALAT) och njurfunktion (kreatinin och urinanalys) kontrolleras regelbundet. Under de tre första behandlingsmånaderna rekommenderas kontroller var fjortonde dag, en gång i månaden under månaderna 4 till och med 6 och därefter var tredje månad eller när biverkningar inträffar.

Kliniska symtom som halsont, feber, blekhet, purpura eller ikterus under behandlingen kan bero på myelosuppression, hemolys eller hepatotoxicitet. Behandling med sulfasalazin bör avbrytas tills svar på blodprover är tillgängliga. **Se avsnitt 4.4 ”Interferens med laboratorietester”.**

Liksom andra sulfonamider, kan sulfasalazin orsaka hemolys hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) (se avsnitt 4.3)

Peroralt administrerat sulfasalazin hämmar absorption och metabolism av folsyra och kan orsaka folsyra brist, vilket kan resultera i allvarliga hematologiska förändringar så som macrocytos och pancytopeni (se avsnitt 4.5)

Vätskeintag under behandlingen bör vara adekvat eftersom sulfasalazin kan orsaka kristalluri och njursten.

Gulfärgning av huden och utsöndringar har rapporterats, inklusive missfärgning av mjuka kontaktlinser (se avsnitt 4.8)

Manlig fertilitet

Behandling av män med sulfasalazin kan leda till oligospermi med reversibelt minskad fertilitet. I genomsnitt återgår spermieproduktionen till den normala inom 2 – 3 månader efter behandlingens slut. Den reversibelt minskade fertiliteten resulterade inte i några fall av teratogenes.

Sulfasalazin medac bör ges med försiktighet till patienter med känd överkänslighet (allergisk disposition) eller bronkialastma. Även patienter med känd överkänslighet mot sulfonylurea bör behandlas med försiktighet.

Sulfasalazin bör inte ges till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller bloddyskrasier om inte de potentiella fördelarna överväger riskerna med behandlingen.

Polymorfism i N-acetyltransferas 2 (NAT2)

Sulfasalazin metaboliseras i grovtarmen till 5-aminosalicylat (5-ASA) och sulfapyridin (SP) genom bakteriellt azoreduktas. SP, som i hög grad förknippas med läkemedelsbiverkningar, absorberas till största delen från grovtarmen, acetyleras av N-acetyltransferas 2 (NAT2) i levern och utsöndras därefter via urinen (se avsnitt 5.2).

NAT2 är ett polymorft enzym och den långsamma acetylerartypen är vanligare i den asiatiska populationen som kan vara mer känslig för läkemedelsbiverkningar.

En sådan NAT2-acetylerarstatus kan påverka förekomsten av läkemedelsbiverkningar under behandling med sulfasalazin. Studier tyder på att långsamma NAT2-acetylerare associeras med en ökad risk av till största delen dosrelaterade läkemedelsbiverkningar (se avsnitt 4.8) vilka förefaller vara mer allvarliga. Detta kan leda till en högre incidens av behandlingsavbrott med sulfasalazin, jämfört med snabba och medelsnabba acetylerare. Dosjustering ska övervägas om allvarliga läkemedelsbiverkningar uppträder på grund av långsam NAT2-acetylerarstatus.

Det är även rimligt att bestämma acetylerartypen i de fall där flera substanser som administreras samtidigt ska acetyleras och där reumatoid artrit är kombinerad med Sjögrens syndrom och/eller andra överlappande syndrom (ålder, kroppsvikt, åtföljande sjukdom).

Pediatrisk population

Behandling ska endast påbörjas och övervakas av specialisläkare med erfarenhet av att behandla reumatiska sjukdomar hos barn (JIA).

Sulfasalazin rekommenderas inte till barn med manifest systemisk juvenil reumatoid artrit eftersom det kan resultera i serumsjukeliknande reaktioner (se avsnitt 4.1).

Interferens med laborietester

Flera rapporter om eventuell interferens med vätskekromatografiutförda mätningar av normetanefrin i urin som orsakar ett falskt-positivt testresultat har observerats hos patienter som exponerats för sulfasalazin, eller dess metabolit mesalamin/mesalazin.

Sulfasalazin eller dess metaboliter kan störa absorptionen av ultraviolett strålning, särskilt vid 340 nm, och kan orsaka interferens med vissa laborietester som använder NAD(H) eller NADP(H) för att mäta absorptionen av ultraviolett strålning omkring den våglängden. Exempel på sådana tester är tester av urea, ammoniak, laktatdehydrogenas (LDH), alfa-hydroxibutyratdehydrogenas (α -HBDH) och glukos. Det är möjligt att alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), kreatinkinase-muskel/hjärna (CK-MB), glutamatdehydrogenas (GLDH) eller tyroxin också kan uppvisa interferens när behandling med sulfasalazin ges vid höga doser. Råd gör med testlaboriet avseende den använda metoden. Försiktighet bör iaktas vid tolkningen av dessa laborieresultat hos patienter som får sulfasalazin. Resultaten ska tolkas i samband med de kliniska fynden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sulfasalazin kan interagera med andra läkemedel, självt eller via sina viktigaste metaboliter. De flesta kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktionerna är de med antibiotika, järn och kalcium, folsyra och höggradigt proteinbundna läkemedel.

Folsyraabsorption

Under behandling med sulfasalazin kan folsyranivåerna minska, förmodligen på grund av hämning av absorptionen. Detta kan leda till folsyrabrist eller förvärra en folsyrabrist som redan föreligger på grund av den underliggande sjukdomen eller graviditet.

Järn

Sulfasalazin och järn bildar kelater. Detta medför dålig absorption för sulfasalazin men inte för sulfapyridin.

Kalcium

Samtidig behandling med sulfasalazin och kalciumglukonat har rapporterats orsaka fördröjd absorption av sulfasalazin.

Digoxin

I enstaka fall har rapporterats att sulfasalazin hämmar digoxins absorption.

Antibiotika

Samtidig administrering av antibiotika (visat för ampicillin, neomycin, rifamycin, etambutol) kan minska sulfasalazins effekt genom att hämma den partiella bakteriella nedbrytningen på grund av påverkan på tarmfloran.

Anjonbytare

Anjonbytare som kolestipol eller kolestyramin binder såväl sulfasalazin som dess metaboliter i tarmen.

Antikoagulantia

Levermetabolismen av orala antikoagulantia som fenpropakumon och dikumarol kan försämrats. Vid samtidig användning av sådana läkemedel krävs extra försiktighet och täta kontroller av koagulationsstatus.

Proteinbundna läkemedel

Vid samtidig användning av metotrexat, fenylbutazon, sulfinpyrazon eller andra proteinbundna läkemedel kan dessas effekt förstärkas.

Myelotoxiska läkemedel

Leukopeni, anemi och/eller trombopeni kan förekomma oftare och intensivare, varför noggrann övervakning krävs.

Cyklosporin

Kombinationen kan ge sänkta cyklosporinnivåer, förmodligen på grund av cytokrom P450-induktion. Doskontroll och dosanpassning kan bli nödvändiga.

Levande tyfoïdvaccin

Minskat immunologiskt svar på levande tyfoïdvaccin kan förekomma. Minst 24 timmar bör förflyta mellan administrering av sulfasalazin och av det levande tyfoïdvaccinet.

Levertoxiska medel

Om en kombination av sulfasalazin och levertoxiska medel inte kan undvikas, måste leverfunktionen övervakas noga.

Azatioprin

Sulfasalazin är en hämmare av tiopurinmetyltransferas (TPMT) vilket metaboliserar azatioprin. För att undvika ökad myelotoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av blodstatus.

Metenamin

På grund av en ökad risk för kristalluri bör inte sulfasalazin och metenamin administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Sulfonylurea

Sulfasalazin kan förstärka den hypoglemiska effekten av sulfonylurea.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data för ett begränsat antal exponerade graviditeter uppvisar inga biverkningar av sulfasalazin på graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data. Begränsade djurstudier tyder inte på skadliga effekter med avseende på dräktighet och embryots eller fostrets utveckling (se avsnitt 5.3).

Försiktighet tillråds vid förskrivning av Sulfasalazin medac till gravida, särskilt om de tillhör fenotypen med långsam acetylering.

Sulfasalazinbehandling kan leda till folsyrabrist eller förvärra folsyrabrist som orsakats av den underliggande sjukdomen eller graviditet (se avsnitt 4.5). Eftersom folsyrabrist vid konceptionen eller under graviditetens första trimester har kopplats till ökad risk för neuralrördefekter (t.ex. spina bifida) rekommenderas tillägg av folsyra vid sulfasalazinbehandling av kvinnor i barnafödande ålder samt under graviditetens första trimester.

Amning

Sulfasalazin och dess metaboliter passerar placenta och utsöndras med bröstmjölken. Plasmanivåerna av sulfasalazin i foster och nyfödda är ungefär de samma som moderns plasmakoncentrationer. Koncentrationen av sulfapyridin i bröstmjölken är ungefär 40 % av moderns blodnivå. Även om detta normalt inte kan kopplas till risk för kärnikterus eller andra biverkningar för det spädbarnet, kan problem uppstå vid moder-barn-par med minskad metabol aktivitet (långsamma acetylerare, prematura spädbarn, nyfödda med gulsot, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist). Därför bör försiktighet iakttas vid förskrivning av Sulfasalazin medac till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa patienters reaktionsförmåga kan försämrans. Patienter som känner av yrsel eller andra störningar i centrala nervsystemet då de tar sulfasalazin bör inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som kan bli farliga vid minskad uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Det kan vara svårt att skilja biverkningar från symtom eller komplikationer som orsakas av sjukdomen. Många biverkningar är dosberoende och kan minskas genom att dosen sänks.

Hos patienter som är långsamma acetylerare kan läkemedelskoncentrationen ökas. Om biverkningar uppkommer rekommenderas bedömning av acetylerarfenotypen.

Biverkningarna kan översiktligt delas in i två grupper.

Den första gruppen är dosrelaterad, beroende på acetylerarfenotyp, och till stor del förutsägbar. Denna grupp inbegriper illamående och kräkningar, huvudvärk, hemolytisk anemi och methemoglobinemi.

Den andra gruppen är överkänslighetsreaktioner, som i princip är oförutsägbara och oftast inträder vid behandlingens början. Denna grupp inbegriper hudutslag, aplastisk anemi, lever- och lungdysfunktion samt autoimmun hemolys.

Biverkningsfrekvenserna har kategoriserats på följande sätt:

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)

Följande biverkningar kan förekomma:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta: myelodysplastiskt syndrom

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: folsyrebristanemi (megaloblastos, makrocytemi), leukopeni

Mindre vanliga: agranulocytos, pancytopeni, hemolytisk anemi, methemoglobinemi, trombocytopeni, pseudomononukleos

Sällsynta: benmärgsdepression, aplastisk anemi, plasmocytos

Immunsystemet

Mindre vanliga: störning som liknar serumsjuka, hypogammaglobulinemi, induktion av autoantikroppar

Sällsynta: DRESS-syndrom (hudreaktion med eosinofili och systemiska symtom), reaktioner liknar delvis mononukleos eller serumsjuka; anafylaxi

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi

Sällsynta: akuta attacker av porfyri

Psykiska störningar

Mindre vanliga: depressioner

Mycket sällsynta: psykos

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Vanliga: dåsighet, yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga, insomni

Mindre vanliga: parestesi, perifer neuropati, störningar i lukt- och smaksinne

Sällsynta: metallsmak

Mycket sällsynta: aseptisk meningit, encefalopati, transversell myelit

Ögon

Mindre vanliga: allergisk konjunktivit

Sällsynta: missfärgning av kontaktlins (ett enstaka fall där mjuka kontaktlinser fick en gul nyans)

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga: palpitationer, takykardi
Mycket sällsynta: myokardit, perikardit

Blodkärl

Mindre vanliga: höjt blodtryck
Mycket sällsynta: Raynauds syndrom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: eosinofil pneumonit, hosta, astma, dyspné
Sällsynta: fibrotiserande alveolit
Mycket sällsynta: obliterativ bronkiolit
Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående och kräkning, buksmärta
Mindre vanliga: meteorism, diarré, pankreatit
Sällsynta: stomatit
Mycket sällsynta: exacerbation av remittent ulcerös kolit

Lever och gallvägar

Vanliga: förhöjning av leverenzymmer
Mindre vanliga: leverdysfunktion
Sällsynta: hepatit
Mycket sällsynta: fulminant hepatit (med potentiellt dödlig utgång)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: pruritus, hudruption
Vanliga: urtikaria, ljuskänslighet
Mindre vanliga: cyanos i huden, Quinckes ödem
Sällsynta: alopeci, exfoliativ dermatit, gul-orange missfärgning av huden
Mycket sällsynta: allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reaction):
Steven-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN; Lyells syndrom), se avsnitt 4.4
Ingen känd frekvens: lichen planus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: lupus erythematosus, myasteni, artralgi
Sällsynta: myalgi

Njurar och urinvägar

Sällsynta: hematuri, kristalluri, gul-orange missfärgning av urinen
Mycket sällsynta: akut interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, proteinuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: oligospermi hos män, reversibel försämrad fertilitet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: trötthet, asteni

Vanliga: feber

Mindre vanliga: enantem

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på intoxication

Incidensen och svårighetsgraden av toxicitet efter överdosering tycks vara direkt relaterad till den totala koncentrationen av sulfapyridin i serum. Symtom på överdosering kan vara illamående, kräkningar, magproblem och buksmärtor. I allvarigare fall kan symtom från centrala nervsystemet uppträda, exempelvis dåsighet och kramper. Serumkoncentrationer av sulfapyridin kan användas till att följa återhämtningen efter överdosering.

Behandling av intoxicationer

Symtomatisk behandling är indicerat, möjligen magsköljning och aktivt kol.

Vid överdosering rekommenderas magsköljning fram till 2,5 timmar efter tablettintaget.

Ämnen som påskyndar tarmpassagen kan minska resorptionen om tabletterna tagits tidigare än så.

Administrering av riklig mängd intravenös vätska för att stimulera diures samt alkalisering av urinen med intravenöst natriumbikarbonat.

Patienter bör monitoreras för oliguri, anuri och uppkomst av methemoglobinemi eller sulfahemoglobinemi.

Sulfasalazin och dess metaboliter är dialyserbara. Vid anuri bör patienten genomgå dialys.

Vid svåra toxiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner skall administreringen av Sulfasalazin medac avbrytas omedelbart. Vid dosberoende biverkningar kan Sulfasalazin medac ges igen efter en veckas uppehåll i små doser som ökas långsamt, helst under klinisk uppsikt.

Methemoglobinemi motverkas genom administrering av toluidinblått 2 – 4 mg/kg kroppsvikt i.v. eller metylenblått 1 – 2 mg/kg kroppsvikt i.v.

Plasmaferes kan vara indicerat vid svår sulfahemoglobinemi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid intestinala inflammationer, ATC-kod: A07EC01

Verkningsmekanism

Den kliniska effekten av sulfasalazin vid reumatoid artrit kan diskuteras, särskilt i samband med den rapporterade antibakteriella effekten, den antiinflammatoriska effekten och den immunsuppressiva effekten. Dessutom förekommer vitt varierande effekter i andra biologiska system. Det är dock svårt att bedöma signifikansen av varje enskild farmakologisk effekt, eftersom etiologin för aktiv reumatoid artrit till största delen är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas sulfasalazin i tunntarmen till ungefär 20 %.

Distribution

Maximal serumkoncentration uppnås efter 3 – 6 timmar. Medelvärde för halveringstiden efter en engångsdos är 5,7 timmar, efter upprepade doser 7,6 timmar. Proteinbindningsgraden är över 95 %.

Metabolism och eliminering

En mindre del av den absorberade substansen utsöndras i urinen, resten återgår via gallan till tunntarmen (enterohepatiska kretsloppet). Inom 2 dagar efter tablettintag faller serumnivåerna till försumbara koncentrationer. Större delen av en intagen dos sulfasalazin når grovtarmen och spjälkas av kolonbakterier till metaboliterna sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra. Sulfapyridin absorberas, acetyleras delvis samt hydroxyleras och glukuronideras. Största delen av sulfapyridin utsöndras sedan i urinen. Icke acetylerat sulfapyridin binds till serumalbumin och når maximal koncentration efter 12 timmar. Efter 3 dagar kan sulfapyridin inte längre spåras i serum. Sammantaget kan, inom 3 dagar efter en engångsdos av 2 g sulfasalazin, ungefär 80 % (70 – 90 %) av den givna dosen detekteras i urinen som oförändrad substans och sulfapyridinmetaboliter. Långsamma acetylerare uppnår på grund av sin genetiska disposition högre serumkoncentrationer av fritt sulfapyridin och löper därför större risk att uppvisa biverkningar.

Den absorberade delen av 5-aminosalicylsyra utsöndras snabbt i urinen, främst som acetyl-5-aminosalicylsyra. En större del utsöndras med feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Sulfasalazins akuta toxicitet är låg. LD₅₀-värden för möss och råttor är högre än 8 – 12 g/kg kroppsvikt.

Kronisk toxicitet

Studier längre än 6 månader med hundar (250 mg och 500 mg/kg kroppsvikt) visade en lätt sköldkörtelförstoring. En liten effekt på testikelepitet observerades endast vid den högsta dosen 500 mg/kg kroppsvikt. Liknande resultat erhöles i 6-månadersstudier med råttor.

Reproduktionstoxikologi

Studier med råttor visade reversibel försämring av hanarnas fertilitet. Efter daglig administrering av 500 mg/kg kroppsvikt under viss tid avbröts läkemedelsadministreringen i 10 dagar (ny spermatogen cykel). Fertilitet och allmän fruktsamhet hade då återgått till det normala.

Teratologiska studier med råttor visade inga oönskade effekter efter oral administrering av 500 mg/kg kroppsvikt per dygn. Upp till och med dosen 200 mg/kg kroppsvikt erhöles inga oönskade effekter på peri- och postnatal utveckling.

Mutagen och tumörframkallande potential

Tillgängliga resultat av mutagenitetsstudier, *in vitro* och *in vivo*, för sulfasalazin är tvetydiga.

I tvååriga orala karcinogenicitetsstudier observerades en ökad incidens av transitional cell-papillom i urinblåsa och njure samt av hepatocellulärt adenom/carcinom i råttor respektive möss som behandlats med sulfasalazin. Hittills tyder tillgängliga epidemiologiska data inte på en tumörframkallande potential för sulfasalazin i människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: kros повідon, stearinsyra, повідon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, renat vatten, magnesiumstearat

Dragering: titandioxid, talk, karmellosnatrium, natriumcitrat, makrogol, propylenglykol, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) (dispersion 30 %)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetenflaska med skruvlock av polypropen.

Tillgängliga förpackningsstorlekar:

100 tabletter

300 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20467

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-12-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-09-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-09