

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SALAZOPYRIN EN, 500 mg, tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki dojelitowa zawiera 500 mg sulfasalazyny (*Sulfasalazinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki 500 mg zawiera 5 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

*Dorośli i osoby w podeszłym wieku*

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę.

Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę. Zaleca się rozpoczynać leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej.

	<b>Dzień 1 do 4</b>	<b>Dzień 5 do 8</b>	<b>Dzień 9 i następne</b>
<b>Rano</b>	1 tabletki dojelitowa	1 tabletki dojelitowa	2 tabletki dojelitowe
<b>Wieczorem</b>	2 tabletki dojelitowe	2 tabletki dojelitowe	2 tabletki dojelitowe

Jeśli reakcja pacjenta na leczenie jest niezadowolająca przez okres 2 do 3 miesięcy, dobową dawkę sulfasalazyny można zwiększyć maksymalnie do 3 g. U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane można czasowo zmniejszyć dawkę.

#### **Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)**

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie w zależności od stanu klinicznego, tolerancji produktu przez pacjenta i reakcji pacjenta na leczenie.

Zaleca się, aby u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni sulfasalazyną, zwiększać dawkę stopniowo przez kilka tygodni. Dawka dobową powinna być rozłożona równomiernie na dawki podzielone.

#### Ostra postać choroby

*Dorośli i osoby w podeszłym wieku*

Ciężkie zaostrzenia choroby: 2 do 4 tabletek 3 do 4 razy na dobę (3 g do 8 g na dobę).

Łagodne i umiarkowane rzuty: 2 tabletki 3 do 4 razy na dobę.

#### *Dzieci*

40-60 mg/kg mc./dobę w 3 do 6 dawkach podzielonych.

#### Leczenie podtrzymujące

##### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku*

Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz z chorobą Crohna w stadium remisji to 2 tabletki 2 do 3 razy na dobę. Leczenie tą dawką nie powinno być przerywane i należy je kontynuować długotrwale, jeśli nie wystąpią działania niepożądane. W razie zaostrzenia choroby dawkę zwiększa się do ilości 2 do 4 tabletek podawanych 3 do 4 razy na dobę.

#### *Dzieci*

20-30 mg/kg mc./dobę w 3 do 6 dawkach podzielonych.

#### **Sposób podawania:**

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków połykając w całości, nie wolno ich kruszyć ani łamać. Należy przyjmować odpowiednią ilość płynów podczas stosowania sulfasalazyny (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na sulfonamidy lub salicylany, ich pochodne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana.
- Niedrożność dróg moczowych lub jelit.
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Sulfasalazyny nie należy stosować:

- u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby,
- nieprawidłowym składem krwi, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów:

- z ciężką alergią i astmą oskrzelową,
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, ponieważ może ona powodować u tych pacjentów niedokrwistość hemolityczną.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń związanych z supresją szpiku kostnego, w tym przypadki posocznicy i zapalenia płuc. Należy uważnie obserwować pacjentów, u których w czasie leczenia sulfasalazyną wystąpiło zakażenie. Należy przerwać stosowanie sulfasalazyny, jeśli u pacjenta rozwinię się ciężkie zakażenie. Należy wnikliwie rozważyć konieczność zastosowania sulfasalazyny u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub u których występują inne choroby mogące zwiększać podatność na zakażenia.

W razie stosowania dawki 70 mg/kg mc./na dobę, stężenie leku we krwi może osiągać poziom uważany za próg toksyczności (50 µg/ml).

W przypadku pacjentów z łagodną nadwrażliwością należy rozważyć odczulanie. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować narządy wewnętrzne i być przyczyną zaburzeń takich jak np. zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zespół mononukleozopodobny (np. mononukleozą rzekoma), zaburzenia hematologiczne (w tym histiocytoza hemofagocytarna) i/lub zapalenie płuc, również spowodowane naciekami eozynofilowymi.

U pacjentów przyjmujących różne produkty lecznicze zawierające sulfasalazynę odnotowano ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości układowej, takie jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami

ogólnymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS). Należy mieć na uwadze, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub limfadenopatia mogą się pojawić, nawet jeśli wysypka nie jest obecna. Jeśli występują takie objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy niezwłocznie zdiagnozować stan pacjenta. Należy przerwać podawanie sulfasalazyny, jeśli nie można ustalić innej etiologii dla wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Istnieją doniesienia o występujących bardzo rzadko ciężkich reakcjach skórnych (w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu) podczas stosowania sulfasalazyny, takich jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka). Największe ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych istnieje na wczesnym etapie leczenia, w większości przypadków występują one w pierwszym miesiącu leczenia.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczne oddzielenie się naskórka (np. wysypka skórna, zmiany śluzówkowe lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości) należy przerwać leczenie produktem Salazopyrin EN.

Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka osiąga się, gdy rozpozna się te choroby jak najwcześniej i natychmiast odstawi produkt. Wczesne odstawienie produktu daje lepsze rokowania

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka podczas stosowania produktu Salazopyrin EN, nie wolno już nigdy ponownie podejmować leczenia pacjenta tym produktem.

Wystąpienie objawów klinicznych, takich jak: ból gardła, gorączka, bledność, plamica lub żółtaczkę podczas leczenia sulfasalazyną może wskazywać na zahamowanie czynności szpiku, hemolizę oraz hepatotoksyczność. Leczenie sulfasalazyną należy przerwać w czasie oczekiwania na wyniki badań krwi. Patrz punkt 4.4 "Zakłócenie badania laboratoryjnego".

Zaburzenia krwi (np. makrocytoza i pancytopenia), które mogą być przypisywane niedoborom kwasu foliowego można wyrównać podawaniem kwasu foliowego (leukoworyna).

Należy przyjmować odpowiednią ilość płynów podczas stosowania sulfasalazyny, ponieważ może ona spowodować wytrącanie się kryształów w moczu i tworzenie się kamieni nerkowych.

Po otwarciu pojemnika zawierającego produkt Salazopyrin EN czasami wyczuwalny jest intensywny zapach, który jest związany z procesem wytwarzania produktu i nie ma negatywnego wpływu na zdrowie pacjenta. Zapach wynika z procesu powlekania tabletek dojelitowych rozpuszczalnikiem. Rozpuszczalnik odparowuje podczas procesu wytwarzania, pozostawiając śladowe ilości w gotowym produkcie, co można wykryć za pomocą węchu.

Uwaga! Aby zminimalizować nieprzyjemny zapach, tabletki mogą być pozostawione na świeżym powietrzu, by rozpuszczalniki ulotniły się z tabletek.

### **Badania kontrolne w czasie leczenia**

Należy kontrolować obraz krwi, w tym rozmaz krwinek białych oraz badania czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 tygodnie w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przez okres kolejnych 3 miesięcy należy przeprowadzać badania kontrolne co 4 tygodnie. Następnie, obraz krwi, w tym rozmaz krwinek białych oraz badania czynnościowe wątroby, należy kontrolować co 3 miesiące oraz w sytuacjach, gdy jest to wskazane ze względów klinicznych.

Ocenę czynności nerek (w tym analizę moczu) należy przeprowadzać u wszystkich pacjentów na początku leczenia, jak również co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące leczenia.

Następnie kontrola powinna być przeprowadzona, gdy jest to wskazane ze względów klinicznych.

Pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji pod kątem reakcji skórnych.

## Zakłócenie badania laboratoryjnego

U pacjentów stosujących sulfasalazynę lub jej metabolit – mesalaminę (mesalazynę) odnotowano kilka zgłoszeń możliwego zakłócenia analiz, powodującego fałszywie dodatnie wyniki oznaczania normetanefryny w moczu metodą chromatografii cieczowej. Sulfasalazyna lub jej metabolity mogą zakłócać wartość absorbancji promieni ultrafioletowych, szczególnie przy 340 nm, i mogą powodować zakłócenia wyników niektórych badań laboratoryjnych, w których używa się NAD(H) lub NAD(P) do pomiaru wartości absorbancji promieni ultrafioletowych około tej długości fali. Przykładami takich analiz mogą być oznaczenia mocznika, amoniaku, LDH,  $\alpha$ -HBDH i glukozy. Możliwe, że wyniki oznaczeń aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT), izoenzymu kinazy kreatynowej (CK-MB), dehydrogenazy glutaminianowej (GIDH) lub tyroksyny również mogą być zaburzone podczas stosowania sulfasalazyny w dużych dawkach. Należy się skonsultować z laboratorium badawczym w sprawie stosowanej metodologii. U pacjentów otrzymujących sulfasalazynę należy zachować ostrożność interpretując te wyniki badań laboratoryjnych. Wyniki analiz należy interpretować w powiązaniu z wynikami badań klinicznych.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją doniesienia o zmniejszonym wchłanianiu digoksyny podczas jednoczesnego stosowania sulfasalazyny. Może wystąpić niedobór kwasu foliowego, ponieważ sulfasalazyna hamuje jego wchłanianie. Ryfampicyna zmniejsza stężenie w osoczu sulfapirydyny - jednego z metabolitów sulfasalazyny. Jest to prawdopodobnie związane z silnym działaniem ryfampicyny indukującym enzymy wątrobowe. Znaczenie kliniczne nie jest do końca poznane.

Istnieją doniesienia o supresji szpiku kostnego i leukopenii związanej z jednoczesnym podaniem doustnym sulfasalazyny i merkaptopuryny, lub azatiopryny. Badania *in vitro* wykazują, że sulfasalazyna hamuje metylotransferazę tiopuryny, która bierze udział w metabolizowaniu merkaptopuryny.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Płodność

Produkt leczniczy powoduje zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, co może mieć wpływ na płodność. Działanie to jest zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia.

#### Ciąża

Badania nad reprodukcją szczurów i królików nie wskazują na ryzyko wystąpienia uszkodzenia płodu. Sulfasalazyna przenika przez barierę łożyskową w ilości, która może powodować takie samo stężenie leku w osoczu płodu jak i matki, co może wiązać się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u płodu.

Sulfasalazyna podawana doustnie hamuje wchłanianie i metabolizm kwasu foliowego, co może spowodować jego niedobory (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki wad rozwojowych cewy nerwowej u niemowląt, których matki przyjmowały sulfasalazynę w czasie ciąży, jednak nie ustalono bezpośredniego związku między ekspozycją na sulfasalazynę a wystąpieniem tych wad.

Ponieważ ryzyko związane ze stosowaniem produktu w okresie ciąży nie może być wykluczone, sulfasalazyna może być stosowana u kobiet w ciąży, jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności.

#### Karmienie piersią

Sulfasalazyna i sulfapirydyna przenikają w niewielkiej ilości do mleka ludzkiego. Nie powinno to stanowić zagrożenia dla zdrowego dziecka. U wcześniaków i u noworodków z żółtaczką fizjologiczną wskazana jest ostrożność. Zgłaszano występowanie krwawych stolców lub biegunki u niemowląt karmionych piersią przez matki leczone sulfasalazyną. W zgłoszonych przypadkach, krwawe stolce lub biegunka ustąpiły u niemowląt po zakończeniu stosowania sulfasalazyny przez matkę.

### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 1/3 pacjentów leczonych sulfasalazyną. Zazwyczaj są to zaburzenia żołądka i jelit lub bóle głowy. Niektóre działania niepożądane są działaniami zależnymi od dawki produktu. Około 75% działań niepożądanych występuje w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących kryteriach częstości:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznana: aseptyczne zapalenie opon mózgowych, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia

Niezbyt często: trombocytopenia<sup>†</sup>

Częstość nieznana: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, makrocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, pancytopenia, mononukleozą rzekoma<sup>\*†</sup>

### Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny\*, choroba posurowicza

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: utrata apetytu

Częstość nieznana: niedobór kwasu foliowego<sup>\*†</sup>

### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku

Częstość nieznana: encefalopatia, neuropatia obwodowa, zaburzenia węchu

### Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szum w uszach

### Zaburzenia serca

Częstość nieznana: zapalenie osierdzia, sinica, zapalenie mięśnia sercowego<sup>\*†</sup>

### Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: błądź\*<sup>†</sup>

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: duszność

Częstość nieznana: włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, śródmiąższowa choroba płuc\*, nacieki eozynofilowe, ból jamy ustnej i gardła<sup>\*†</sup>

### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądkowe, nudności

Często: bóle brzucha, biegunka\*, wzdęcia, wymioty\*

Częstość nieznana: zaostrzenie objawów w przebiegu wrzodziejącego zapalenia okrężnicy\*, zapalenie trzustki

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczką\*†

Częstość nieznana: niewydolność wątroby\*, piorunujące zapalenie wątroby\*, zapalenie wątroby†, cholestatyczne zapalenie wątroby\*, cholestaza\*

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: skaza krwotoczna\*†, świąd

Niezbyt często: łysienie, pokrzywka

Rzadko: zmiany w obrębie paznokcia

Bardzo rzadko: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)†

Częstość nieznana: osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi\*(ang. DRESS), obrzęk naczynioruchowy\*, toksyczne, krostkowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, złuszczone zapalenie skóry, liszaj płaski, nadwrażliwość na światło

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów

Częstość nieznana: układowy tocień rumieniowaty, zespół Sjögrena

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: proteinuria

Częstość nieznana: zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, kryształy w moczu, krwimocz, kamica nerkowa\*

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: przemijająca oligospermia

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka

Niezbyt często: obrzęk twarzy

Częstość nieznana: żółte zabarwienie skóry i płynów ustrojowych\*

#### Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Częstość nieznana: indukowanie autoprzeciwciał

\* Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

† Patrz punkt 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

### **4.9 Przedawkowanie**

U dorosłej osoby przyjęcie 25 g sulfasalazyny spowodowało objawy łagodnego zatrucia po wcześniej zastosowanym płukaniu żołądka.

Poniższe informacje dotyczą wszystkich sulfonamidów ogółem.

**Toksyczność:** Jednorazowe przyjęcie doustne dużych ilości spowodowało w rzadkich przypadkach ciężkie zatrucie. Przyjęcie dawki 43 g w ciągu 24 godzin spowodowało śmiertelne zatrucie u osoby dorosłej (z powodu sulfhemoglobinemii i methemoglobinemii). UWAGA! mogą występować objawy alergiczne. Ryzyko żółtaczkę jąder podkorowych u noworodków.

**Objawy:** Nudności, wymioty, krystaluria, krwimocz, skąpomocz i bezmocz. Hipoglikemia, w pojedynczych przypadkach methemoglobinemia, sinica, objawy wątrobowe, sulfhemoglobinemia. Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Reakcje nadwrażliwości, takie jak zmiany w morfologii krwi (mogąca prowadzić do zgonu agranulocytoza), pokrzywka, zapalenie wielonerwowe, objawy dotyczące mózgu.

**Leczenie:** W razie konieczności płukanie żołądka we wczesnym stadium, podanie węgla aktywnego. Dożylnie podanie dużej ilości płynów, aby zapewnić ciągłą, zwiększoną diurezę, alkalizacja dożylnie podanym wodorowęglanem sodu. Należy wziąć pod uwagę ryzyko skąpomoczu i bezmocz. W przypadku bezmocz należy zastosować dializę. U osób ze znaczną methemoglobinemią (sinicą) podać metylotioninę (błękit metylenowy) w dawce 1–2 mg/kg mc., w powolnym wlewie dożylnym. Poza tym stosuje się leczenie objawowe. W przypadkach ciężkiej sulfhemoglobinemii można zastosować wymienne przetoczenie krwi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego kod ATC: A07E C01

Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit, i w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

*Mechanizm działania w chorobach zapalnych jelit:* za główne działanie sulfasalazyny uważa się działanie przeciwzapalne powstające miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów, oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych przez wszystkie trzy związki (sulfasalazyna, sulfapirydyna, mesalazyna). Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapirydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną.

*Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów:* nieustalony.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym lek częściowo wchłania się (w ok. 20% podanej dawki) w jelicie cienkim, a następnie podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 3–6 godzinach, a stopień związania z białkami wynosi ok. 99%. Stwierdza się znaczne różnice osobnicze wartości stężenia produktu w surowicy. Istnieje umiarkowana tendencja do kumulacji sulfasalazyny w organizmie. Po 24 godzinach od podania jednorazowej dawki stężenie produktu w surowicy jest nieistotne. Niewielki procent dawki jest wydalany z moczem.

Sulfasalazyna jest rozkładana przez bakterie w świetle okrężnicy na dwa główne metabolity: sulfapirydynę i mesalazynę (kwas 5-aminosalicylowy). Sulfapirydyna szybko się wchłania, jest częściowo metabolizowana w wątrobie do nieaktywnej acetylosulfapirydyny i jest wydalana przede wszystkim w postaci niezmięnionej z moczem. Nieacetylowana sulfapirydyna jest częściowo związana z białkami surowicy, a maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 12 godzinach. Sulfapirydyna wykazuje pewną tendencję do kumulacji; przestaje się ją wykrywać w surowicy dopiero po upływie 3 dni od odstawienia produktu.

Stopień acetylacji sulfapirydyny jest determinowany genetycznie. Pacjenci z wolną acetylacją wykazują większe stężenie w surowicy wolnej sulfapirydyny, a w związku z tym stwierdza się u nich większą tendencję do występowania działań niepożądanych. Mesalazyna (kwas 5-aminosalicylowy) jest wchłaniana w mniejszym stopniu, jej stężenie w surowicy wynosi ok. 1 µg/ml. 15% dawki jest wydalane z moczem. Większa część podanej dawki, 75%, pozostaje w świetle okrężnicy i ulega wydalaniu z kałem jako kwas 5-aminosalicylowy.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono dwuletnie badania kancerogenności na samcach i samicach szczurów F344/N i myszy B6C3F1. Sulfasalazynę podawano w dawkach 84 (496 mg/m<sup>2</sup>), 168 (991 mg/m<sup>2</sup>) i 337,5 (1991 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/dzień szczurom. Zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania brodawczaka z nabłonka przejściowego błony śluzowej pęcherza moczowego u samców szczurów. U samic szczurów u dwóch osobników (4%) otrzymujących dawkę 337,5 mg/kg zaobserwowano brodawczaka z nabłonka przejściowego nerki. Zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego i nerki u szczurów było również związane ze zwiększeniem tworzenia kamieni nerkowych i rozrostem komórek nabłonka przejściowego. W przypadku badań na myszach, sulfasalazynę podawano w dawkach 675 (2025 mg/m<sup>2</sup>), 1350 (4050 mg/m<sup>2</sup>) i 2700 (8100 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/dzień. Występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i samic myszy było znacząco częstsze niż u zwierząt kontrolnych dla wszystkich badanych dawek.

Sulfasalazyna nie wykazuje mutagenności w teście odwróconej mutacji u bakterii (test Ames) lub teście na komórkach chłoniaka u myszy L51784 w genie HGPRT. Jednakże sulfasalazyna powodowała niejednoznaczną odpowiedź mutageną w teście na mikrojądrach u myszy i szpiku kostnym u szczurów oraz obwodowych krwinkach czerwonych u myszy i w teście wymiany chromatyd siostrzanych, aberracji chromosomowej i testach mikrojądrowych w limfocytach uzyskanych od człowieka.

W badaniach reprodukcyjnych przeprowadzanych na szczurach w dawce 800 mg/kg/dzień (4800 mg/m<sup>2</sup>) obserwowano zaburzenia płodności samców szczurów. Opisano oligospermie i niepłodność u mężczyzn leczonych sulfasalazyną. Zakończenie stosowania produktu leczniczego wydaje się odwracać to działanie.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian  
Krzemu dwutlenek koloidalny.

#### Skład otoczki:

octanoftalan celulozy  
glikol propylenowy  
wosk biały  
wosk Carnauba  
glicerolu monostearynian samoemulgujący  
makrogol 20 000  
talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

5 lat.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biały pojemnik HDPE zamknięty pomarańczową nakrętką PP zawierający 50 lub 100 tabletek w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8644

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.03.2001  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.02.2020