

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9700310
Разрешение №	1-26116, 25-06-2014
Одобрение №	/

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

САЛАЗОПИРИН EN 500 mg стомашно-устойчиви таблетки  
 SALAZOPYRIN EN 500 mg gastro-resistant tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 535 mg сулфасалазин (sulfasalazine) с повидон (povidone), еквивалентен на 500 mg сулфасалазин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Стомашно-устойчива обвита таблетка

Описание: жълто-оранжеви, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки с надпис „KPh“ от едната страна и „102“ от другата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на ревматоиден артрит и възпалителни заболявания на червата (напр. улцерозен колит и болест на Крон).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Дозировката трябва да бъде определяна индивидуално според поносимостта на пациента и отговора към лечението.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, за предпочитане след хранене, без да се стриват или чупят.

**Ревматоиден артрит**

Възрастни (вкл. пациенти в старческа възраст)

Поради благоприятното съотношение полза-риск, болест-модифицираща терапия със САЛАЗОПИРИН EN таблетки може да започне още рано в хода на ревматоидния артрит. Началната доза е 500 mg/ден, като всяка седмица се повишава с 500 mg до достигане 2 g дневно, прилагани в 2 до 4 приема. При някои пациенти могат да бъдат необходими 12 седмици лечение преди да настъпи клинично подобрене. Ако няма задоволителен клиничен отговор след 12 седмици, дневната доза може да бъде увеличена до 3 g, но при дози над 2 g дневно се препоръчва стриктно проследяване.

Употреба при деца (на и над 6 години)

30 до 75 mg/kg/ден, разделени в два еднакви приема. Обикновено максималната доза е 2 g дневно. За да се намали възможният стомашно-чревен дискомфорт, започнете с една четвърт до една трета от планираната поддържаща доза и повишавайте дозата през седмица, за да може за един месец да се достигне поддържащата доза (вж. точка 4.4).

**Възпалителни заболявания на червата (улцерозен колит, болест на Крон)**

Възрастни (вкл. пациенти в старческа възраст)



*Активна фаза на заболяването:* Започнете лечението с 1 до 2 g дневно, разделени в 3 или повече еднакви приема. Повишете постепенно до 3 g – 8 g на ден.

*Поддържаща доза при ремисия:* 2 до 3 g дневно, разделени в 3 или повече еднакви приема.

#### Употреба при деца (на и над 6 години)

*Активна фаза на заболяването:* 40 до 150 mg/kg/ден, разделени в 3 или повече еднакви приема.

*Поддържаща доза при ремисия:* 20 до 75 mg/kg/ден, разделени в 3 или повече еднакви приема.

### **4.3 Противопоказания**

Сулфасалазин е противопоказан при пациенти с:

- Известна свръхчувствителност към сулфасалазин, неговите метаболити или някое от помощните вещества на продукта, както и към сулфонамиди или салицилати.
- Порфирия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Съобщавани са сериозни инфекции, свързани с миелосупресия, включително сепсис и пневмония. Пациентите, които развиват нова инфекция, докато се подлагат на лечение със сулфасалазин, трябва да се проследяват стриктно. Приложението на сулфасалазин трябва да бъде спряно, ако пациент развие сериозна инфекция. Трябва да се подхожда с внимание, когато се обмисля употребата на сулфасалазин при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или с подлежащи заболявания, които предразполагат към развитието на инфекции.

Преди започване на лечението, както и на всяка втора седмица през първите три месеца от провеждането му, трябва да се изследват пълната кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцитите и чернодробната функция. През следващите 3 месеца същите изследвания трябва да се правят веднъж месечно, а след това веднъж на всеки три месеца, както и когато има клинично показание. Бъбречната функция трябва да се изследва (включително анализ на урината) при всички пациенти в началото и поне веднъж месечно през първите три месеца на лечението. След това проследяването се прави при клинични показания. Наличието на клинични симптоми като възпалено гърло, фебрилитет, бледност, пурпура или жълтеница по време на лечението със сулфасалазин може да е признак за миелосупресия, хемолиза или хепатотоксичност. Лечението със сулфасалазин трябва да се прекрати, докато се изчакват резултатите от кръвните изследвания.

Сулфасалазин не трябва да се прилага при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция, или със заболяване на кръвта, освен ако потенциалната полза не надвишава риска.

Сулфасалазин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка алергия или бронхиална астма.

Тежките реакции на свръхчувствителност могат да включват засягане на вътрешен орган, като хепатит, нефрит, миокардит, мононуклеозоподобен синдром (т.е. псевдомононуклеоза), хематологични отклонения (включително хемофагоцитна хистиоцитоза) и/или пневмонит, включително еозинофилна инфилтрация.

Тежки, животозастрашаващи системни реакции на свръхчувствителност като медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани при пациенти, вземащи различни лекарства, включително и сулфасалазин. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като висока температура или лимфаденопатия, могат да съществуват дори и обривът да е незабележим. Ако има такива признаци или симптоми, пациентът трябва незабавно да



бъде подложен на оценка. Сулфасалазинът трябва да бъде спрян, ако не може да се установи алтернативна етиология на признаците или симптомите.

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на сулфасалазин. Изглежда рискът от такива събития е най-висок при пациенти в ранните етапи на терапията, като в повечето случаи началото на събитието настъпва през първия месец от лечението. Сулфасалазин трябва да се спре при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или всякакви други признаци на свръхчувствителност.

Употребата при деца с ювенилен ревматоиден артрит със системно начало може да доведе до подобна на серумна болест реакция. Ето защо сулфасалазин не се препоръчва при тези пациенти.

Пероралният сулфасалазин инхибира абсорбцията и метаболизма на фолиева киселина и може да предизвика дефицит на фолиева киселина (вж. точка 4.6), което може да доведе до сериозни нарушения в кръвната картина (напр. макроцитоза и панцитопения).

Както и при останалите сулфонамиди, сулфасалазин може да причини хемолиза при пациенти с глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна (Г-6-ФД) недостатъчност.

Трябва да се поддържа нормалният прием на течности, тъй като сулфасалазин предизвиква кристалурия и образуване на камъни в бъбреците.

При мъже, лекувани със сулфасалазин, е възможно да възникнат олигоспермия и безплодие. Тези ефекти са обратими след спиране на лечението в рамките на 2 до 3 месеца.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Отбелязана е намалена абсорбция на дигоксин при едновременно приложение със сулфасалазин, която води до субтерапевтични серумни нива на дигоксин.

Когато тиопуринът 6-меркаптопурин или неговото предлекарство, азатиоприн, се използват едновременно с перорален сулфасалазин, са съобщавани костно-мозъчна супресия и левкопения, дължащи се на инхибиране на тиопуринметилтрансферазата (ТРМТ) от сулфасалазин.

Едновременното приложение на перорален сулфасалазин и метотрексат при пациенти с ревматоиден артрит не променя фармакокинетичното поведение на лекарствата. Въпреки това, се съобщава повишена честота на стомашно-чревните нежелани реакции, особено гадене.

При пациенти, изложени на сулфасалазин или неговия метаболит месаламин/месалазин, се съобщава за възможно взаимодействие с измерванията на норметанефрин в урината чрез течна хроматография, водещо до фалшиво положителен резултат от изследването.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не представят доказателства за вредни ефекти върху фетуса. Пероралният сулфасалазин инхибира абсорбцията и метаболизма на фолиевата киселина и може да причини дефицит на фолиева киселина (вж. точка 4.4). Има съобщения за бебета с дефекти на невралната тръба, родени от майки, които са били изложени на сулфасалазин по време на бременност, въпреки че ролята на сулфасалазин при тези дефекти не е установена. Сулфасалазин трябва да се използва по време на бременност само при абсолютна необходимост, тъй като вероятността за вредни ефекти не може категорично да се отхвърли.

##### Кърмене



Сулфасалазин и сулфапиридин се откриват в малки количества в майчиното мляко. Необходимо е внимание, особено при кърмене на недоносени деца и деца с Г-6-ФД недостатъчност. Има съобщения за кръв в изпражненията или диария при кърмачета, чиито майки са приемали сулфасалазин. В случаите, при които е съобщаван изходът от тази реакция, кръвта в изпражненията и диарията при кърмачето са отшумяли при прекратяване на лечението на майката със сулфасалазин.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на сулфасалазин върху способността за шофиране и работа с машини не е подробно изучен.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са изброени всички нежелани лекарствени реакции по системо-органен клас и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $\leq 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1\ 000$ ); много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Установени са следните нежелани лекарствени реакции със сулфасалазин.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Асептичен менингит, псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения
	Нечести	Тромбоцитопения**
	С неизвестна честота	Панцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия, псевдомононуклеоза, хемолитична анемия, макроцитоза, мегалобластна анемия.
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилаксия*, серумна болест.
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Загуба на апетит
	С неизвестна честота	Фолатна недостатъчност*†
Психични нарушения	Нечести	Депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, главоболие, промени във вкуса
	С неизвестна честота	Енцефалопатия, периферна невропатия, нарушения на обонянието
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Миокардит*†, перикардит, цианоза
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Бледност*†
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
	Нечести	Диспнея
	С неизвестна честота	Интерстициално белодробно заболяване*, еозинофилна инфилтрация, фиброзиращ алвеолит, , орфарингеална болка*†



Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Епигастрален дистрес, гадене
	Чести	Абдоминална болка, диария*, повръщане*
	С неизвестна честота	Влошаване на улцерозен колит, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Жълтеница* <sup>†</sup>
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност*, фулминантен хепатит*, хепатит <sup>†**</sup> , холестатичен хепатит*, холестаза*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пурпура* <sup>†</sup> , пруритус,
	Нечести	Алопеция, уртикария
	С неизвестна честота	Медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)* <sup>†**</sup> , епидермална некролиза (синдром на Lyell) <sup>†**</sup> , синдром на Stevens Johnson <sup>†**</sup> , екзантема, ексфолиативен дерматит <sup>†**</sup> , ангиоедем*, токсична пустулодерма, лихен планус, фоточувствителност, еритема
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематодес, синдром на Sjogren,
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Протеинурия
	С неизвестна честота	Нефротичен синдром, интерстициален нефрит, нефролитиаза*, хематурия, кристалурия <sup>†**</sup>
Нарушения възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Обратима олигоспермия <sup>†**</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Повишена температура <sup>†</sup>
	Нечести	Оток на лицето
	С неизвестна честота	Жълто оцветяване на кожата и телесните течности*
Изследвания	Нечести	Увеличение на чернодробните ензими
	С неизвестна честота	Образуване на авто-антитела
* Нежелани лекарствени реакции, установени в постмаркетинговия период		
** <sup>†</sup> Вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба		

#### Честота на нежеланите лекарствени реакции в клиничните проучвания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (%)
Инфекции и инфестации	асептичен менингит	С неизвестна честота
	псевдомембранозен колит	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения	9/298 (3,0%)
	тромбоцитопения <sup>†</sup>	2/298 (0,7%)
	панцитопения,	С неизвестна честота
	агранулоцитоза,	С неизвестна честота
	апластична анемия	С неизвестна честота





	хемолитична анемия макроцитоза мегалобластна анемия псевдомононуклеоза*†	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	анафилаксия* серумна болест	С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	загуба на апетит	Анорексия 9/298 (3,0%)
	фолатна недостатъчност*†	С неизвестна честота
Психични нарушения	депресия	1/298 (0,3%)
Нарушения на нервната система	главоболие замайване промени във вкуса	27/298 (9,1%) 13/298 (4,4%) [Загуба на вкуса 4/298 (1,3%), Нарушения във вкуса 1/298 (0,3%)]
	енцефалопатия периферна невропатия нарушения на обонянието	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	шум в ушите	9/298 (3,0%)
Сърдечни нарушения	миокардит*† перикардит цианоза	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Съдови нарушения	бледност*†	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	4/298 (1,3%)
	диспнея	2/298 (0,7%)
	интерстициално белодробно заболяване* еозинофилна инфилтрация фиброзиращ алвеолит орофарингеална болка*†	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
	гадене епигастрален дистрес абдоминална болка, повръщане* диария*	58/298 (19,5%) Диспепсия 39/298 (13,1%) 25/298 (8,4%) 24/298 (8,1%) 15/298 (5,0%)
Стомашно-чревни нарушения	влошаване на улцерозен колит* панкреатит	С неизвестна честота С неизвестна честота
	Хепато-билиарни нарушения	жълтеница*† чернодробна недостатъчност* фулминантен хепатит* хепатит† холестатичен хепатит* холестаза*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	пруритус пурпура*† алопеция уртикария	11/298 (3,7%) 3/298 (1,0%) 1/298 (0,3%) 1/298 (0,3%)
	Медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*† епидермална некролиза (синдром на Lyell)† синдром на Stevens Johnson† екзантема ексфолиативен дерматит†	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота



	ангиоедем* токсична пустулодерма лихен планус фоточувствителност еритема	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия	8/298 (2,7%)
	системен лупус еритематодес синдром на Sjogren,	С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	протеинурия	Албуминурия 3/298 (1,0%)
	нефротичен синдром	С неизвестна честота
	интерстициален нефрит	С неизвестна честота
	нефролитиаза* хематурия кристалурия†	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения възпроизводителната система и гърдата	обратима олигоспермия†	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	повишена температура† оток на лицето	16/298 (5,4%) 2/298 (0,7%)
	жълто оцветяване на кожата и телесните течности*	С неизвестна честота
Изследвания	увеличение на чернодробните ензими	[SGOT увеличен 1/298 (0,3%) SGPT увеличен 1/298 (0,3%)]
	образуване на авто-антитела	С неизвестна честота
* Нежелани лекарствени реакции, установени в постмаркетинговия период † вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба		

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Подобно на другите сулфонамиди, най-честите симптоми са гадене и повръщане. Пациентите с нарушена бъбречна функция са с повишен риск от сериозна интоксикация. Лечението е симптоматично и трябва да бъде поддържащо, като включва и алкализирание на урината. Пациентите трябва да се проследяват за развитие на метхемоглобинемия или сулфхемоглобинемия. Ако такива се установят, трябва да се приложи подходящо лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: чревни противовъзпалителни лекарствени продукти  
АТС код: A07E C01

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на сулфасалазин или неговите метаболити, 5-аминосалицилова киселина (АСА) и сулфапиридин все още се проучва, но може би е свързан с противовъзпалителните или имуномодулиращите свойства, наблюдавани при животни и при *in vitro* модели, с афинитет към





съединителната тъкан и/или с относително високите концентрации, които се достигат в телесните течности, черния дроб и чревната стена, потвърдено в автордиографски проучвания при животни.

#### Фармакодинамични ефекти

При улцерозен колит, клиничните проучвания, използвали ректално приложение на сулфасалазин, сулфапиридин и 5-АСА, са показали, че основното терапевтично действие може да се дължи на 5-АСА.

Отделният принос на изходното вещество и главните метаболити при ревматоиден артрит не е известен.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

*In vivo* проучвания показват, че абсолютната бионаличност на перорално приложения сулфасалазин е по-малко от 15% за изходното лекарство. В червата сулфасалазин се метаболизира от чревната флора до сулфапиридин и 5-АСА. От двата метаболита сулфапиридин се абсорбира сравнително добре от червата и се метаболизира в голяма степен, докато 5-АСА се абсорбира по-слабо.

#### Абсорбция:

След перорално приложение на 1 g сулфасалазин при 9 здрави мъже, по-малко от 15% от дозата сулфасалазин се абсорбира като непроменено вещество. Установими серумни концентрации сулфасалазин са открити при здрави доброволци 90 минути след приема. Максимални концентрации сулфасалазин се достигат между 3 и 12 часа след прием, като средната стойност е 6 µg/ml след 6 часа.

За сравнение, максимални плазмени нива на сулфапиридин и 5-АСА се достигат приблизително 10 часа след прием. Дългото време за достигане на максимални плазмени нива е показателно за транзитното време през стомашно-чревния тракт до дебелото черво, където бактериите извършват метаболизма. Сулфапиридинът се абсорбира добре от дебелото черво с приблизителна бионаличност 60%. В същото това проучване 5-АСА се абсорбира доста по-слабо от стомашно-чревния тракт с приблизителна бионаличност от 10% до 30%.

#### Разпределение:

Изчисленият обем на разпределение на сулфасалазин след интравенозна инжекция е  $7,5 \pm 1,6$  l. Сулфасалазин се свързва в голяма степен с албумина (>99,3%), докато сулфапиридин е само 70% свързан с албумина. Ацетилсулфапиридин, главният метаболит на сулфапиридин, е приблизително 90% свързан с плазмените протеини.

#### Метаболизъм:

Както е споменато по-горе, сулфасалазин се метаболизира от чревните бактерии до сулфапиридин и 5-АСА. Приблизително 15% от дозата сулфасалазин се абсорбира като непроменено вещество и се метаболизира частично в черния дроб до същите два метаболита. Наблюдаваният плазмен полуживот при интравенозно приложение на сулфасалазин е  $7,6 \pm 3,4$  часа. Главният път на метаболизиране на сулфапиридин е чрез ацетиране до ацетилсулфапиридин (AcSP). Скоростта на метаболизиране от сулфапиридин до ацетилсулфапиридин зависи от ацетилаторния фенотип. При бързите ацетилатори средният плазмен полуживот на сулфапиридин е 10,4 часа, докато при бавните ацетилатори е 14,8 часа. Сулфапиридин може също да се метаболизира до 5-хидрокисулфапиридин (SPOH) и N-ацетил-5-хидрокисулфапиридин. 5-АСА се метаболизира главно в черния дроб и червата до N-ацетил-5-аминосалицилова киселина чрез независимия от ацетилаторния фенотип път. Поради ниските плазмени нива, достигани от 5-АСА след перорално приложение, не е възможно да се дадат надеждни приблизителни стойности на плазмения полуживот.

#### Екскреция:

Абсорбираните сулфапиридин и 5-АСА и техните метаболити се елиминират главно с урината като свободни метаболити или като конюгирани глюкурониди. Голяма част от 5-АСА остава в лумена на червото и се екскретира с фецеса като 5-АСА и ацетил-5-АСА. Изчисленият клирънс на сулфасалазин след интравенозно приложение е 1 l/час. Изчислено е, че бъбречният клирънс възлиза на 37% от общия клирънс.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Двугодишни проучвания на перорална карциногенност са проведени при мъжки и женски плъхове линия F344/N и мишки линия B6C3F1. Сулфасалазин е бил тестван при плъхове в дози 84 (496 mg/m<sup>2</sup>), 168 (991 mg/m<sup>2</sup>) и 337,5 (1991 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/ден. Наблюдавано е статистически значимо повишаване на честотата на преходноклетъчна папилома на пикочния мехур при мъжки плъхове. При женските плъхове два (4%) от третираните с дози 337,5 mg/kg плъхове са имали преходноклетъчна папилома на бъбреците. Повишената честота на неоплазмите на пикочния мехур и бъбреците при плъхове е свързана също с повишено образуване на камъни в бъбреците и хиперплазия на преходноклетъчния епител. В проучването при мишки сулфасалазин е тестван в дози 675 (2025 mg/m<sup>2</sup>), 1350 (4050 mg/m<sup>2</sup>) и 2700 (8100 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/ден. Честотата на хепатоцелуларен аденом или карцином при мъжки и женски мишки е била значимо по-висока в сравнение с контролната група за всички тествани дози.

Сулфасалазин не показва мутагенност чрез метода на бактериална обратна мутация (Ames test) или чрез HGPRT тест на лимфомни клетки от мишки линия L51784. Въпреки това сулфасалазин показва еднакъв мутагенен ефект при микроядрения тест на костен мозък на мишки и плъхове и периферни еритроцити на мишки и при сестрински хроматиден обмен, хромозомни аберации и микроядрен тест на човешки лимфоцити.

Наблюдавани са нарушения на мъжкия фертилитет при репродуктивни проучвания при плъхове при 800 mg/kg/ден (4800 mg/m<sup>2</sup>). Описани са олигоспермия и безплодие при мъже, лекувани със сулфасалазин. Тези ефекти изглежда са обратими при прекратяване приема на лекарството.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина на таблетката:*

Царевично нишесте

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

*Обвивка:*

Целулозен ацетат фталат

Пропиленгликол

Талк

Полиетиленгликол 20000

Карнаубски восък

Глицеролов моностеарат, самоемулгиращ се

Пчелен восък, бял

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

5 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност, с жълта капачка на винт от полипропилен, поставени в картонена кутия със 100 таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Капачката на винт е специално създадена за пациенти с ревматоиден артрит. Опаковката се отваря лесно, вкл. може да се използва молив за отварянето, когато хващателната способност на ръцете е слаба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Enterprises SARL  
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,  
L-1855 Luxembourg  
Люксембург

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700310

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 май 1997 г.  
Дата на последно подновяване: 18 март 2009 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

