

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALAZOPYRİN® 500 mg enterik tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Her enterik tablet 500 mg salisilazosülfapiridin (sülfasalazin) içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Barsakta çözünen tablet

Sarı-turuncu renkte, elips şeklinde, konveks, enterik kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen romatoid artritli hastaların tedavisinde,
- Ülseratif kolitin induksiyon ve remisyon idame tedavisinde,
- Aktif Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SALAZOPYRİN dozu hastanın tedaviye vereceği cevaba ve SALAZOPYRİN'e karşı toleransına göre ayarlanmalıdır.

Gece dozu arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir.

Daha önce SALAZOPYRİN kullanmamış hastalarda dozun birkaç hafta içinde kademeli olarak artırılması önerilir.

#### **İltihaplı barsak hastalıklarında (Ülseratif Kolit) doz**

##### *Yetişkinler*

Ağır atak: SALAZOPYRİN tabletler günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde steroidler ile birlikte kullanılır. Tabletlerin hızlı şekilde geçişi ilacın etkililiğini azaltır. Gece dozu arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir.

Hafif atak: Günde 4 defa 2-4 tablet olacak şekilde steroidler ile kombine veya tek başına kullanılır.

İdame tedavisi: Ülseratif kolitte nükslerin önlenmesi amacıyla uygulanmasında önerilen doz günde 2-3 defa 2 tablettir. Yan etkiler görülmediği sürece bu dozla idame tedavisine devam edilmelidir. Doz yeterli olmadığı takdirde günde 3-4 defa 2-4 tablete çıkarılmalıdır.

##### *Çocuklar*

Doz vücut ağırlığı oranında hesaplanır.

Akut atak veya nüks etme: Her 24 saatte 40- 60mg/kg olacak şekilde 3-6 doza bölünerek  
İdame dozajı: Her 24 saatte 20-30mg/kg olacak şekilde 4 doza bölünerek

### Crohn hastalığında

SALAZOPYRİN ülseratif kolitlerin ataklarında kullanıldığı şekilde uygulanmalıdır.

### Romatoid artritte

Uzun süre NSAİİ ile tedavi gören romatoid artritli hastalarda midede hassasiyet gözlenmektedir. Bu nedenle bu hastalığın tedavisinde enterik kaplı SALAZOPYRİN tabletler tavsiye edilmektedir.

Hasta günlük 1 tablet kullanımıyla tedaviye başlar, toleransa ve cevaba göre dozaj günde 4 defa 1 tablet olana kadar, her hafta günlük 1 tablet artırılır. Etkinin başlangıcı yavaştır ve 6 hafta boyunca belirgin bir etki gözlenmez. ESR ve C-reaktif protein azalması ile beraberinde değişiklikte ilerleme gözlenir. NSAİİ ile SALAZOPYRİN eş zamanlı kullanılabilir.

Yetişkinlerde dozun aşağıdaki şemaya uygun olarak artırılması önerilir.

	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta ve sonrası
Sabah		1 tablet	1 tablet	2 tablet
Akşam	1 tablet	1 tablet	2 tablet	2 tablet

Deneyler klinik etkinin, tedavinin 6-10'uncu haftasında ortaya çıktığını göstermiştir. Uzun süreli tedavilerde SALAZOPYRİN etkililiğini ve güvenliğini muhafaza eder.

### **Uygulama şekli**

SALAZOPYRİN, ağızdan alınmalı ve yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Tabletler gün boyunca düzenli aralıklarla, yemeklerden sonra ve kırılmadan alınmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

SALAZOPYRİN kullanımında oluşacak muhtemel yararın, ilacın kullanımına bağlı risk oranından daha fazla olduğu durumlarda böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya kan bozuklarının görüldüğü hastalarda SALAZOPYRİN dikkatle kullanılabilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

2 yaşın altında kullanımı yoktur

Sistemik juvenil romatoid artrit hastası çocuklarda kullanımı serum hastalığı benzeri reaksiyon verir. Bu hastalarda SALAZOPYRİN kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

Sülfasalazin ve metabolitleri, sülfonamidler, salisilatlar ve diğer NSAİİ' a karşı aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, iki yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sülfasalazin tabletlere başlanmadan önce ve tedavinin ilk üç ayı boyunca iki haftada bir, diferansiyel beyaz hücre sayımı dahil tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Aynı testler, ikinci üç aylık dönem boyunca ayda bir kez ve sonrasında ise, üç ayda bir ve klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır. İdrar analizi ve böbrek fonksiyonu değerlendirmesi de, sülfasalazin tabletler ile tedavi boyunca periyodik olarak yapılmalıdır. Tedavinin takip eden döneminde ise, klinik olarak endike olan durumlarda hasta takip edilmelidir. SALAZOPYRİN tedavisi sırasında boğaz ağrısı, ateş, ciltte solukluk, purpura ya da sarılık gibi klinik bulguların görülmesi kemik iliği baskılanmasının, hemoliz ya da hepatotoksisitenin belirtisi olabilir. Bu durumda, kan testi sonuçları alınana kadar ilaç kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 "Laboratuvar testleriyle etkileşim").

Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya kan diskrazisi olan hastalarda, hastanın klinik durumuna göre SALAZOPYRİN kullanımına karar verilmelidir.

Ciddi alerjisi veya bronşiyal astımı olan hastalarda SALAZOPYRİN dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklarda eşlik eden sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit hastalığıyla kullanımı serum hastalığı benzeri reaksiyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenle bu hastalarda sülfasalazin önerilmez.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda, SALAZOPYRİN hemolize neden olabileceği için, bu hastalar hemolitik anemi yönünden kontrol edilmelidir.

SALAZOPYRİN, folik asit emilimini ve metabolizasyonunu inhibe ettiği için folik asit eksikliği görülebilir. Folik asit eksikliğine bağlı olarak kan sayımında makrositoz ve pansitopeni gibi ciddi değişiklikler oluşabilir. Bu durum folik asit veya folinik asit (lökovorin) uygulanması ile düzeltilebilir.

Böbrek hasarı durumunda, kristalüri ve taş oluşumunu önlemek amacıyla hasta uygun miktarda sıvı almalıdır.

Bazı durumlarda, SALAZOPYRİN tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla 2-3 ay içinde bu etkiler ortadan kalkar.

#### Laboratuvar testleriyle etkileşim

Sülfasalazin veya metaboliti olan mezalamin/ mesalazine maruz kalan hastalarda yalancı pozitif test sonucuna neden olan üriner normetanefrinin sıvı kromatografisi ile yapılan ölçümlerle olası etkileşimler raporlanmıştır.

Sulfasalazin veya metabolitleri özellikle 340 nm'de ultraviyole absorbands ile etkileşebilir ve bu dalga boyu civarındaki ultraviyole absorbandsı ölçmek için NAD(H) veya NADP(H) kullanan bazı laboratuvar tahlilleri ile etkileşime girebilir. Bu tahlillere örnek olarak üre, amonyak, LDH,  $\alpha$ -HBDH ve glukoz verilebilir. Sulfasalazin tedavisi yüksek dozlarda verildiğinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz-kas/beyin (CK-MB), glutamat dehidrojenaz (GLDH) veya tiroksin ile de etkileşim gösterebilir. Kullanılan yöntem için laboratuvara danışılmalıdır. Sulfasalazin alan hastalarda bu laboratuvar sonuçlarının yorumlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Sonuçlar klinik bulgularla bağlantılı olarak yorumlanmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

SALAZOPYRİN ile birlikte kullanıldığında, digoksin emiliminde azalma nedeniyle digoksinin serum seviyelerinin tedavi edici seviyelerin altında kaldığı bildirilmiştir.

Sülfonamidler bazı hipoglisemik ajanlar ile kimyasal olarak benzer özelliklere sahiptir. Sülfonamid kullanan hastalarda hipoglisemi gözlenmiştir. Eş zamanlı olarak sülfasalazin ve hipoglisemik ajanlar kullanan hastalar yakından takip edilmelidir. Tiyopürin 6-merkaptopürin (veya ön ilacı olan azatiyoprin) ve oral sülfasalazinin birlikte kullanıldığı durumlarda, tiyopürin metiltransferaz enzimi inhibe edildiği için kemik iliği baskılanması ve lökopeni geliştiği bildirilmiştir.

Romatoid artritli hastalarda, sülfasalazin ve metotreksat birlikte kullanıldıklarında ilaçların farmakokinetik özelliklerinin değişmediği bilindiği halde, bulantı gibi gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir.

SALAZOPYRİN, metenamin ile etkileşime girebilir.

SALAZOPYRİN; hamileliğin ilk birkaç haftasında sinir tüp bozukluklarını (örn. Spina Bifida) azaltmada kullanılan folat ile etkileşime girebilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SALAZOPYRİN'in, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasının potansiyel yararı fetüse olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

SALAZOPYRİN'in, gebelerde maruziyetine ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetus üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Gebelik sırasında sülfasalazin kullanılması, fetal zarar oluşturma olasılığı uzak görülmektedir. Bununla birlikte, oral sülfasalazin folik asit absorpsiyonunu ve metabolizmasını inhibe ederek folik asit yetersizliğine neden olur. İlaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Gebelik sırasında sülfasalazine maruz kalan kadınların bebeklerinde nöral tüp hasarları olduğuna dair bildirimler mevcuttur ancak sülfasalazinin bu hasarlardaki rolü belirlenmemiştir.

### **Laktasyon dönemi**

Sülfasalazin ve sülfapiridin, süte düşük miktarda geçer. Bu ilacı alırken hastalar emzirmekten kaçınmalıdır. Sülfasalazin kullanmakta olan annelerin emzirdiği bebeklerde kanlı dışkı veya ishal bildirilmiştir. Bu sonucun bildirildiği vakalarda, annenin sülfasalazini bırakmasından sonra bebeklerde kanlı dışkı veya ishal ortadan kalkmıştır.

### **Üreme yeteneği/fertilite**

Bazı durumlarda, SALAZOPYRİN tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla 2-3 ay içinde bu etkiler ortadan kalkar.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler**

SALAZOPYRİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin yaklaşık %75'i tedaviyi takip eden ilk 3 ay içerisinde, %90'ı devam eden 6 ay içerisinde gözlenir. Bazı istenmeyen etkiler doza bağlıdır ve semptomlar genellikle dozun azaltılmasıyla ortadan kalkar.

Sülfasalazin intestinal bakteriler tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilat parçalanır, bu nedenle sülfonamid veya salisilat bağımlı istenmeyen etkiler gözlenmesi muhtemeldir. Yavaş asetilatör hastalarda sülfapiridine bağlı istenmeyen etkiler daha çok gözlenir. En çok karşılaşılan istenmeyen etkiler bulantı, baş ağrısı, kızarıklık, iştah kaybı ve sıcaklık artışıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Lökopeni

Yaygın olmayan: Trombositopeni\*

Bilinmiyor: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, Heinz body anemisi, hipoprotrombinemi, lenfadenopati, makrositoz, megaloblastik anemi, methemoglobinemi, nötropeni, pansitopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anaflaksi, polyarteritis nodosa, serum hastalığı

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Bilinmiyor: İştah kaybı

**Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Depresyon

Bilinmiyor: Halüsinasyon

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, tat alma bozuklukları

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar

Bilinmiyor: Aseptik menenjit, ataksi, ensefalopati, periferik nöropati, koku bozuklukları

**Göz hastalıkları:**

Yaygın: Konjunktival ve skleral enjeksiyon

**Kulak ve iç kulak hastalıkları:**

Yaygın: Kulak çınlaması

Yaygın olmayan: Vertigo

**Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Allerjik miyokardit, siyanoz, perikardit

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Vaskülit

**Solunum , göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Fibröz alveolit, eozinofilik infiltrasyon, interstisyel akciğer hastalığı

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Gastrik sorunlar, mide bulantısı

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, kusma, stomatit

Yaygın olmayan: Ülseratif kolitin alevlenmesi, pankreatit, parotit

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, fulminant hepatit, hepatit\*

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Prurit

Yaygın olmayan: Alopesi, ürtiker

Bilinmiyor: Epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç döküntüsü (DRESS), toksik püstüloiderma, eritem, eksantem, ekfoliyatif dermatit, periorbital ödem, fotosensivite, liken planus.

**Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın: Artralji

Bilinmiyor: Sistemik lupus erythematosus

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın: Proteinüri

Bilinmiyor: Nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, kristalüri\*, hematüri.

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü oligospermi

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Yüzde ödem

Bilinmiyor: Deri ve vücut sıvılarının sarılaşması

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Bilinmiyor: Oto-antikörlerin indüksiyonu

\*Daha fazla bilgi için Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı duyarlılık söz konusu değilse ilacın oral toksisitesi düşük akut duyarlılık seviyesindedir. Spesifik bir antidotu yoktur ve destekleyici tedavi verilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antienflamatuar ajanlar  
ATC kodu: A07EC01

Salisilazosülfapiridin (sülfasalazin), sülfapiridin ve salisilik asidin bir asit-azo bileşiğidir. İltihaplı barsak hastalıkları ve aktif romatoid artrit tedavisinde kullanılır.

#### Etki mekanizması

Uygulamadan sonra dozun yaklaşık %90'ı kolona ulaşır, burada bakteri tarafından sülfapiridine (SP) ve mesalazine (ME) parçalanır. Bunlar aktif metabolitlerdir. Bakteri tarafından parçalanmamış sülfasalazin (SASP) de çeşitli semptomlarda aktiftir. SP'nin çoğu absorbe edilir, hidrosilasyon veya glukuronidasyonu gerçekleştirilir; idrarda hem metobolize olmuş SP, hem de değişmemiş SP bulunur. Bir kısım ME geri emilir ve kolon duvarında asetillenir, böbrekten eliminasyonu genellikle AC-ME şeklindedir. SASP, safra ve idrar ile değişmeden atılır.

İlaç ve metabolitleri, immunomodulator ve antibakteriyel etkiler gösterirken, aynı zamanda araşidonik asit yolağı üzerine ve bazı enzimlerin aktivitesini değiştirerek etki gösterir. Kesin sonuç inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesinde klinik olarak azalmaz. Romatoid artrit hastalığında CRP seviyesinde ve inflamasyonun diğer indikatörlerinde belirgin düşüş 1-3 ay içerisinde gözlenir. ME'nin bu etkiden sorumlu olmadığı düşünülmektedir.

Radyografik çalışmalar erken hastalarda iki yıldan uzun sürede plasebo veya hidrosiklorokine kıyasla progresyonda (larsen veya sharp skoru) azalma göstermiştir. İlacın kullanımına son verildiği durumda fayda görülme devam etmiştir.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Emilim

EN-tabletler ile yapılan çalışmalar, SASP tozun eşdeğer bir dozuna kıyasla temel parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılıklar göstermemektedir ve aşağıda sunulan değerler, normal tabletlerden elde edilmiştir. Barsak hastalığında Salazopyrin kullanımı açısından, ADR insidansı ile ilgili olanlar dışında sistemik düzeylerin önem taşıdığına dair bir kanıt elde edilmemiştir. Burada, yaklaşık 50 mcg/mL'nin üzerindeki SP düzeyleri, özellikle yavaş asetilatörlerde belirgin bir ADRS riskiyle ilişkilidir.

#### Metabolizma

3 g'lik tek oral doz şeklinde verilen SASP ile ilgili olarak; SASP'nin doruk serum düzeyleri 3-5 saatte elde edilmiştir, eliminasyon yarılanma ömrü  $5,7 \pm 0,7$  saat, etki görülene kadar geçen süre 1,5 saat olarak bulunmuştur. İdame tedavisi sırasında SASP'nin renal klirensi  $7,3 \pm 1,7$  mL/dakika olmuştur, bu değerler SP için  $9,9 \pm 1,9$  ve AC-ME için  $100 \pm 20$  olmuştur. Serbest SP plazmada ilk olarak, tek doz uygulamasından 4,3 saat sonra ortaya çıkmış ve absorpsiyon yarılanma ömrü 2,7 saat olmuştur. Eliminasyon yarılanma ömrü 18 saat olarak hesaplanmıştır.

#### Atılım

Mesalazinin dönüşümünde, idrarda yalnızca AC-ME (serbest ME değil) gösterilebilmiştir; asetilasyon muhtemelen, büyük ölçüde kolon mukozasında sağlanmıştır. 3 g SASP dozundan

sonra, etki görülene kadar geçen süre  $6,1\pm 2,3$  saat olmuştur ve plazma düzeylerinde toplam ME 2 mcg/mL'den düşük bulunmuştur. İdrarla atılma yarılanma ömrü  $6,0\pm 3,1$  saat olmuş ve bu değerler temelinde absorpsiyon yarılanma ömrü  $3,0\pm 1,5$  saat bulunmuştur. GFH'ye karşılık gelen renal klirens sabiti 125 mL/dakika olarak hesaplanmıştır.

Romatoid artrit ile ilgili olarak üstte yer alan veriler haricinde herhangi bir farklılık gösteren bir veri bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Karsinojenite**

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık karsinojenisite çalışmalarında sülfasalazin bazı karsinojenisite kanıtları göstermiştir. Sıçanlarda, mesane ve böbrekte transizyonel hücre papillom insidansında küçük bir artış olmuştur. Bu tümörlerin ilacın direkt genotoksik etkisi ile değil de, idrarda taş oluşması sonucu mekanik etki ile olduğu düşünülmektedir. Farelerde, hepatoselüler adenom ve karsinom insidansında artış gözlenmiştir. Hepatoselüler neoplazi indüksiyon mekanizması araştırılmış ve sülfasalazinin insanlarla ilgili olmayan, türe özgü bir etkisi olduğu anlaşılmıştır.

Klinik dışı çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak, sülfasalazinin insanlar için karsinojenik risk oluşturmadığı düşünülmektedir. Sülfasalazin kullanımı, insan epidemiyolojisi çalışmalarında neoplazi gelişimi ile ilişkili değildir.

#### **Mutajenite**

Sülfasalazin, HPRT genindeki bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) veya L51784 fare lenfoma hücre testinde mutajenite göstermemiştir. Sülfasalazinin kardeş kromatid değişikliklerini veya kromozom bozukluklarını Çin hamsteri ovaryum hücrelerinde indüklediği görülmüştür ve *in vivo* fare kemik iliği kromozomal bozukluk testleri negatiftir. Fakat, sülfasalazin sıçan ve fare mikronükleus testlerinde ve insan lenfosit kardeş kromatid değişiklikleri, kromozomal bozukluk, mikronükleus testlerinde pozitif veya şüpheli mutajenik yanıt göstermiştir. Sülfasalazinin kromozomal hasarı indüklemesinin nedeni olarak doğrudan genotoksik bir mekanizmadan ziyade folik asit seviyelerindeki düzensizlik olduğu düşünülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### **Tablet kısmı**

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Prejelatinize nişasta

#### **Kaplama kısmı**

Selüloz asetat fitalat

Propilen glikol

Aseton\*

Alkol (%95)\*

\* Bitmiş üründe bulunmaz.

## **6.2 Geçimsizlikler**

Uzun süre kullanılabilen bazı yumuşak kontak lensler tedavi sırasında kalıcı olarak kirlenebilir.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Alu blister ambalaj

50 film tablet içeren blister ambalaj

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

PFIZER İLAÇLARI Ltd.Şti.

Muallim Naci Cad. No:55

34347 Ortaköy/İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

223/34

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28/01/2010

Ruhsat yenileme tarihi: 28/01/2010

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**