

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salazopyrina 500 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de sulfasalazina.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos amarillo-naranja, redondos, convexos, con letras “KPh” impresas en una cara, y la otra cara ranurada y con el código de producto “101” impreso. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco por parte del paciente. Los comprimidos deben tomarse a intervalos regulares durante el día, preferiblemente después de las comidas. Pueden tragarse enteros o disueltos en agua u otro líquido siempre y cuando se disuelva el comprimido completo.

En el caso de pacientes que no hayan sido tratados previamente con Salazopyrina, se recomienda aumentar gradualmente las dosis durante las primeras semanas.

Posología

▪ Ataques agudos:

Uso en adultos:

Ataques graves: 1.000 – 2.000 mg (2-4 comprimidos) al día divididos en 2-4 tomas al día. Ataques moderados y leves: 1.000 mg (2 comprimidos) al día divididos en 2 tomas al día.

Uso en personas de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis, utilizándose las mismas dosis que en adultos

Uso en niños (a partir de 6 años):

40-60 mg/kg/día divididos en 3-6 tomas.

Esta dosis se podrá administrar siempre que pueda dosificarse en forma de comprimidos completos.

▪ *Profilaxis contra recaídas:*

Uso en adultos:

Colitis ulcerosa en estado de remisión: 1.000 mg (2 comprimidos) al día divididos en 2 tomas al día es la dosis de mantenimiento recomendada para mantener al paciente libre de síntomas. El tratamiento con esta dosis debe seguir indefinidamente, a menos que aparezcan efectos secundarios. En caso de empeoramiento, la dosis se eleva a 1.000 – 2.000 mg (2-4 comprimidos) al día divididos en 2-4 tomas al día.

Uso en personas de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis, utilizándose las mismas dosis que en adultos

Uso en niños (a partir de 6 años):

20-30 mg/kg/día divididos en 3-6 tomas al día.

Esta dosis se podrá administrar siempre que pueda dosificarse en forma de comprimidos completos.

4.3 Contraindicaciones

Salazopyrina no debe administrarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo, a sus metabolitos, a las sulfonamidas, los salicilatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria aguda intermitente.
- Obstrucción intestinal o urinaria.
- Niños menores de 2 años por el riesgo de Kernicterus.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado infecciones graves asociadas a la mielosupresión, como sepsis y neumonía. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes que presenten una nueva infección mientras reciben tratamiento con sulfasalazina. Si un paciente presenta una infección grave, debe suspenderse la administración de sulfasalazina. Debe actuarse con precaución a la hora de considerar el uso de sulfasalazina en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas, o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a sufrir infecciones.

Antes de iniciar el tratamiento con sulfasalazina, y cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, deberán realizarse en todos los pacientes recuentos sanguíneos completos (incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos) y pruebas de la función hepática. Durante los tres meses siguientes, se deberán realizar estas mismas pruebas una vez al mes y posteriormente una vez cada tres meses y cuando esté clínicamente indicado. En todos los pacientes deberá realizarse una valoración de la función renal (incluyendo análisis de orina) al inicio y al menos una vez al mes durante los primeros tres meses de tratamiento. Posteriormente, el paciente deberá ser monitorizado cuando esté clínicamente indicado.

Sulfasalazina no deberá administrarse a pacientes con deterioro de la función hepática o renal o con discrasias sanguíneas, a menos que el beneficio potencial para el paciente compense el riesgo.

La presencia de signos clínicos como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina pueden ser indicativos de mielosupresión, hemólisis, o hepatotoxicidad. El tratamiento deberá suspenderse hasta que se obtengan los resultados de los análisis de sangre. Véase la sección 4.4 «Interferencia en las pruebas analíticas».

Sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico, que podría provocar alteraciones sanguíneas graves (ver secciones 4.5 y 4.6).

Tal como sucede con otras sulfonamidas, la sulfasalazina puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (ver sección 4.6).

Sulfasalazina debe administrarse con precaución en pacientes con alergia severa o asma bronquial.

Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden incluir la afectación de órganos internos, como la hepatitis, la nefritis, la miocarditis, el síndrome pseudomononucleósico (es decir, la pseudomononucleosis), anomalías hematológicas (como la histiocitosis hematofágica) y/o la neumonitis, incluida la infiltración eosinofílica.

Dado que la sulfasalazina causa cristaluria y formación de cálculos renales, se debe mantener una adecuada ingesta de líquidos.

Se ha observado oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. Sin embargo, la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de 2-3 meses (ver sección 4.6).

El tratamiento con Salazopyrina puede producir una coloración naranja amarillento en la orina y la piel.

Se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad graves, que pueden amenazar la vida, como erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), en pacientes que están tomando diferentes medicamentos, incluida sulfasalazina. Es importante tener en cuenta que pueden existir manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, aunque la erupción no sea evidente. Si se presentan estos signos o síntomas, se deberá evaluar al paciente inmediatamente.

Se deberá interrumpir el tratamiento con sulfasalazina si no es posible establecer una etiología diferente para estos signos o síntomas.

En casos muy aislados se han notificado reacciones cutáneas, algunas de ellas mortales (como la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET)) relacionadas con el uso de sulfasalazina. El mayor riesgo de que los pacientes presenten estos acontecimientos parece producirse al principio del tratamiento, y la aparición de los acontecimientos tiene lugar, en la mayoría de los casos, durante el primer mes de tratamiento. La sulfasalazina debe suspenderse en cuanto aparezcan erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los mejores resultados en el abordaje del SSJ y NET se obtienen mediante un diagnóstico precoz y la retirada del medicamento sospechoso. La suspensión temprana del medicamento sospechoso se ha relacionado con un mejor pronóstico.

Los pacientes que presenten SSJ o NET con el uso de sulfasalazina, no deben ser tratados posteriormente con este medicamento.

Interferencia en las pruebas analíticas

La sulfasalazina o sus metabolitos pueden interferir en la absorbancia ultravioleta, especialmente a 340 nm, y pueden interferir en algunos análisis de laboratorio que utilizan NAD(H) o NADP(H) para medir la absorbancia ultravioleta alrededor de esa longitud de onda. Algunos ejemplos de estos análisis son urea, amoníaco, LDH, α -HBDH y glucosa. Es posible que la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la creatina cinasa muscular/cerebral (CK-MB), la glutamato deshidrogenasa (GLDH) o la tiroxina también muestren interferencia cuando se administra sulfasalazina en dosis altas. Consulte con el laboratorio de análisis la metodología utilizada. Hay que tener precaución al interpretar estos resultados analíticos en los pacientes que estén recibiendo sulfasalazina. Los resultados deben interpretarse junto con los hallazgos clínicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La sulfasalazina puede interaccionar con otros medicamentos:

Ácido fólico:

El tratamiento con sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico. Esto origina la disminución de las concentraciones de ácido fólico que puede desembocar en una deficiencia o en una exacerbación de una deficiencia previa causada por una enfermedad o por un embarazo. La deficiencia de ácido fólico podría provocar alteraciones sanguíneas graves (p.ej.: macrocitosis y pancitopenia). Esto hace precisa la administración de ácido fólico o folínico (ver secciones 4.4 y 4.6).

Digoxina

Se han descrito casos de reducción en la absorción de digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes cuando se administró de forma concomitante con la sulfasalazina.

Antibióticos:

La administración conjunta con antibióticos (tales como ampicilina, neomicina, rifamicina y etambutol) pueden reducir el efecto de sulfasalazina por inhibición parcial del metabolismo bacteriano debido a la reducción de la flora del tracto gastrointestinal.

Hierro

Su administración conjunta con sulfasalazina origina quelatos que pueden conducir a la malabsorción de sulfasalazina pero no de sulfapiridina

Calcio

Se ha notificado que el tratamiento concomitante de sulfasalazina con gluconato de calcio puede retrasar la absorción de sulfasalazina.

Tiopurinas: 6-mercaptopurina/azatioprina

Debido a que la sulfasalazina inhibe la tiopurina metiltransferasa, se han notificado casos de supresión de médula ósea y leucopenia cuando se administraron conjuntamente tiopurinas (6-mercaptopurina o su precursor, azatioprina) con sulfasalazina.

Resinas de intercambio aniónico:

Las resinas de intercambio aniónico (tales como el colestipol y la colestiramina) se unen a sulfasalazina y sus metabolitos en el intestino.

Diuréticos/hipoglucemiantes orales

Las sulfonamidas poseen ciertas similitudes químicas con la acetazolamida, con algunos diuréticos (como las tiazidas), y con hipoglucemiantes orales. La aparición de bocio, aumento de la diuresis e hipoglucemia es ocasional. Puede aparecer sensibilidad cruzada con estos agentes.

Anticoagulantes

Su administración concomitante con sulfasalazina puede producir cambios en el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales (tales como fenprocumon y dicumarol). Se debe tener especial cuidado en la administración conjunta de estos medicamentos y realizar medidas frecuentes del estado de coagulación del paciente.

Medicamentos con elevada unión a proteínas

Su administración concomitante con fármacos que presenten una elevada unión a proteínas plasmáticas como metotrexato, fenilbutazona o sulfipirazona pueden intensificar el efecto de sulfasalazina. Se ha notificado un incremento en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas.

Ciclosporina:

La combinación de sulfasalazina y ciclosporina, puede reducir las concentraciones de ciclosporina posiblemente por una interacción con el citocromo P450. Por este motivo, será necesario un control y ajuste de la dosis de ciclosporina.

Medicamentos hepatotóxicos:

Si la combinación de sulfasalazina con un fármaco hepatotóxico no se puede evitar, la función hepática deberá ser estrechamente monitorizada.

En pacientes expuestos a la sulfasalazina y/o a su metabolito, la mesalamina o mesalazina, se han observado varios casos de posible interferencia con las mediciones, mediante cromatografía líquida, de la normetanefrina urinaria, lo que provocó un resultado falso positivo en la prueba.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha observado oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. Sin embargo, la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de 2-3 meses (ver sección 4.4).

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Embarazo

La sulfasalazina inalterada, sulfapiridina y sus metabolitos, y el ácido 5-aminosalicílico y sus metabolitos acetilados atraviesan la placenta.

Los estudios de reproducción en animales no muestran efectos dañinos sobre el feto.

Se debe tener presente que sulfasalazina inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y que, por tanto, puede causar deficiencia de ácido fólico (ver secciones 4.4 y 4.5). Se han notificado casos de bebés con defectos del tubo neural nacidos de madres expuestas a sulfasalazina durante el embarazo, aunque no se ha establecido el papel de la sulfasalazina en estos defectos.

No obstante, dado que no puede descartarse completamente la posibilidad del daño, la sulfasalazina sólo debería utilizarse durante el embarazo si fuera claramente necesario.

Lactancia

Se han detectado niveles bajos de sulfasalazina y de sulfapiridina en la leche materna de mujeres en tratamiento con sulfasalazina. Debe tenerse precaución, especialmente en el caso de pacientes que están dando el pecho a lactantes prematuros o con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G 6 PD).

Se han comunicado casos de heces o diarrea sanguinolentas en lactantes cuyas madres estaban tomando sulfasalazina. En los casos en los que se comunicó la evolución, las heces o la diarrea sanguinolentas se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con sulfasalazina en la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a la terapia con Salazopyrina son náuseas, pérdida de apetito, alteraciones gástricas y ocasionalmente ligeras elevaciones de la temperatura corporal. En la mayoría de los casos, el tratamiento puede continuar reduciendo la dosis o después de unos días sin tratamiento.

Cuando se consideran complicaciones hepáticas o articulares, debe tenerse en cuenta que éstas se hallan relacionadas frecuentemente con la colitis ulcerosa.

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MedDRA. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy rara: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	No conocida	meningitis aséptica, colitis pseudomembranosa, parotiditis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuente	leucopenia
	Poco Frecuente	trombocitopenia [†]
	No conocida	agranulocitosis, anemia aplásica, pseudomononucleosis* [†] , anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica, pancitopenia, anemia con cuerpos de Heinz, metahemoglobinemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
	No conocida	enfermedad del suero, anafilaxia*, poliarteritis nudosa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente	pérdida de apetito
	No conocida	hipoproteinemia, déficit de folato* [†]
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco Frecuente	depresión
	No conocida	alucinaciones, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente	mareo, cefalea, alteración del gusto
	No conocida	encefalopatía, neuropatía periférica, alteración del olfato, ataxia, convulsiones, lesión pasajera de la columna posterior, mielitis transversa
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	infiltración escleral y conjuntival
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuente	acúfenos
<i>Trastornos cardiacos</i>		
	No conocida	cianosis, pericarditis, miocarditis* [†]
<i>Trastornos vasculares</i>	No conocida	palidez* [†]
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuente	tos
	Poco Frecuente	disnea
	No conocida	infiltración eosinofílica, alveolitis fibrosante, enfermedad pulmonar intersticial*, dolor orofaríngeo* [†]

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy Frecuente	molestia gástrica, náuseas
	Frecuente	dolor abdominal, diarrea*, vómitos*
	No conocida	empeoramiento de la colitis ulcerosa*, pancreatitis, estomatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco Frecuente	ictericia*†
	No conocida	fallo hepático*, hepatitis fulminante*, hepatitis†, hepatitis colestática*, colestasia*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente	purpura*†, prurito
	Poco Frecuente	alopecia, urticaria
	No conocida	necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)†, eritema, exantema, dermatitis exfoliativa†, liquen plano, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson†, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)*,†, pustuloderma tóxico, púrpura, erupciones cutáneas, edema periorbital, angioedema*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuente	artralgia
	No conocida	síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuente	proteinuria
	No conocida	crystaluria†, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, nefrolitiasis*
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
	No conocida	oligospermia reversible†, infertilidad
<i>Trastornos generales y alteraciones</i>	Frecuente	fiebre

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>en el lugar de administración</i>	Poco frecuente	edema facial
	No conocida	fiebre medicamentosa, coloración amarillenta de la piel y de líquidos corporales*
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco Frecuente	enzimas hepáticas aumentadas
	No conocida	inducción de auto-anticuerpos
* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización		
** † Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. <https://www.notificaRAM.es>

4.9 Sobredosis

Los síntomas más frecuentes de sobredosis, similares a los producidos por otras sulfonamidas, son náuseas y vómitos. Los pacientes con deterioro de la función renal tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad. En caso de ingestión masiva accidental, debe efectuarse lavado de estómago o evacuación intestinal, alcalinizándose la orina. Si la función renal es normal, deben administrarse grandes cantidades de líquido. Si aparece anuria, debe ordenarse una restricción hidrosalina, iniciándose el tratamiento para bloqueo renal. En caso de bloqueo debido a cristales, puede efectuarse una cateterización de los uréteres. En caso de aparición de agranulocitosis, debe interrumpirse inmediatamente la administración y hospitalizar al paciente para un correcto tratamiento. Se debe observar a los pacientes para detectar el desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia, las cuales deben ser tratadas apropiadamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales. Ácido aminosalicílico y agentes similares

Código ATC: A07EC01

Mecanismo de acción

Tras su administración oral, la mayor parte alcanza el colon inalterado desdoblándose en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Se desconoce exactamente el mecanismo de acción de sulfasalazina o de sus metabolitos, sulfapiridina y 5-aminosalicílico (5-ASA), pero parece estar relacionado con las

propiedades antiinflamatorias y/o inmunomoduladoras observadas tanto en modelos animales como en modelos *in vitro*, con su afinidad por el tejido conectivo y/o con la concentración relativamente alta que los estudios autoradiográficos en animales han demostrado que se alcanza en los líquidos serosos, en el hígado, y en la pared intestinal. En el caso concreto de la colitis ulcerosa, los estudios clínicos en los que se han evaluado los efectos de la administración rectal de sulfasalazina, de sulfapiridina y de 5-ASA, han demostrado que 5-ASA es la molécula responsable de la acción terapéutica principal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de 1 g de sulfasalazina a 9 voluntarios varones sanos, menos del 15 % de la dosis de sulfasalazina es absorbida en forma de fármaco inalterado. Se han encontrado concentraciones séricas detectables de sulfasalazina en sujetos sanos dentro de los 90 minutos tras la ingestión. Las concentraciones máximas de sulfasalazina se alcanzan entre 3 y 12 horas tras la ingestión, con una media de concentración pico (6 µg/ml) a las 6 horas. Los picos de niveles plasmáticos de sulfapiridina y 5-ASA se alcanzan aproximadamente a las 10 horas después de administrar la dosis. Este tiempo más largo para alcanzar el pico es indicativo del tránsito gastrointestinal al intestino delgado, donde se produce el metabolismo mediado por bacterias. Sulfapiridina aparentemente es bien absorbido en el colon, con una biodisponibilidad estimada del 60 %, pero la tasa de absorción de 5-ASA es mucho menor, con una biodisponibilidad estimada del 10 % al 30 %.

Distribución:

Tras la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado (V_{dss}) para sulfasalazina fue de $7,5 \pm 1,6$ L. Sulfasalazina se une intensamente a la albúmina (>99,3 %), mientras que sulfapiridina sólo se une en un 70 % a la albúmina. Acetilsulfapiridina, el principal metabolito de sulfapiridina, se une a proteínas plasmáticas en un 90 % aproximadamente.

Biotransformación:

Sulfasalazina es metabolizada por acción de las bacterias intestinales a sulfapiridina y 5-ASA. Aproximadamente el 15 % de la dosis de sulfasalazina se absorbe inalterado y se metaboliza en cierta magnitud en el hígado a estos dos mismos metabolitos. La semivida plasmática observada para sulfasalazina intravenosa es $7,6 \pm 3,4$ horas. La ruta metabólica principal de sulfapiridina es vía acetilación, dando lugar a acetilsulfapiridina. La tasa de metabolismo de sulfapiridina a acetilsulfapiridina depende del fenotipo acetilador. En los acetiladores rápidos, la semivida plasmática media es 10,4 horas, mientras que en acetiladores lentos es de 14,8 horas. Sulfapiridina puede metabolizarse a 5-hidroxi-sulfapiridina y a N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. 5-ASA se metaboliza principalmente, tanto en el hígado como en el intestino, a ácido N-acetil-5 aminosalicílico a través de una vía no dependiente del fenotipo de acetilación. Debido a los bajos niveles plasmáticos de 5-ASA tras la administración oral, no es posible estimar de forma fiable la semivida plasmática.

Eliminación:

La fracción absorbida de sulfapiridina y 5-ASA, así como de sus metabolitos, se eliminan principalmente en la orina, tanto como metabolitos libres o como conjugados glucorónidos. La mayoría de 5-ASA permanece en la luz del colon y se excreta como 5-ASA y como acetil-5-ASA en las heces. El aclaramiento calculado de sulfasalazina tras la administración intravenosa fue 1 L/hora. El aclaramiento renal se estima que representa el 37 % del aclaramiento total.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones administrados oralmente con sulfasalazina, se observó un aumento de la incidencia de papiloma de células transicionales de riñón y de neoplasia de vejiga urinaria y de riñón en ratas, y de adenoma o carcinoma hepatocelular en ratones.

Los resultados de los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* disponibles hasta la fecha para la sulfasalazina son equívocos.

Estudios de toxicidad en la reproducción realizados en ratas administradas con sulfasalazina a dosis de 800 mg/Kg/día (4800 mg/m²), mostraron un deterioro de la fertilidad en los machos. En estudios teratológicos en ratas no se observaron efectos indeseables tras la administración oral de 500 mg/kg/día de sulfasalazina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona, almidón de maíz, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno con tapa de rosca de polipropileno. El envase contiene 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PFIZER, S.L
Avda de Europa 20-B

Parque empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.681

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 Mayo 1964 / Mayo 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022