

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sulfasalazin-EN
500 mg, gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 535 mg sulfasalazínu s povidónom, čo zodpovedá 500 mg sulfasalazínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Okrúhle mierne bikonvexné bledohnedasté gastrorezistentné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sulfasalazin-EN je indikovaný na liečbu akútnych atakov alebo exacerbácií a na udržanie remisie ulceróznej kolitídy a proktitídy, na liečbu akútnych atakov alebo exacerbácie Crohnovej choroby, na liečbu reumatickej artritídy, ktorá nereaguje na nesteroidné protizápalové lieky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie je potrebné upraviť vzhľadom na závažnosť ochorenia a možné nežiaduce účinky.

Ulcerózna kolitída

Dospelí a starší pacienti

Ťažké ataky: Počiatočná dávka je 1 tableta 3 až 4-krát denne. Dávka sa môže postupne zvyšovať na 2 až 4 tablety 4-krát denne, môžu byť podávané v kombinácii so steroidmi ako súčasť intenzívneho režimu liečby. Rýchly prechod tabliet môže znížiť účinok lieku.

Nočný interval medzi dávkami by nemal prekročiť 8 hodín.

Stredne ťažké ataky: 2 až 4 tablety, 4-krát denne, môžu byť podávané v kombinácii so steroidmi.

Mierne ataky: 2 tablety, 4-krát denne, môžu sa užívať so steroidmi alebo bez nich.

Udržiavacia liečba: pri indukcií remisie, dávku postupne znižovať na 4 tablety denne. Toto dávkovanie by malo pokračovať po dobu neurčitú, pretože ukončenie liečby, dokonca aj niekoľko rokov po akútnom ataku, je spojené so štvornásobným nárastom rizika relapsu.

Deti vo veku 6 rokov a staršie

Dávka sa znižuje v pomere k telesnej hmotnosti.

Akútny atak alebo relaps: 40-60 mg/kg/deň, rozdelené na rovnaké dávky, podávané 3-krát alebo viackrát denne.

Maximálna denná dávka: 2g/deň

Udržiavacia dávka: 20-30 mg/kg/deň, rozdelené na rovnaké dávky, podávané 3-krát alebo viackrát denne.

Crohnova choroba

V aktívnej fáze Crohnovej choroby sa má Sulfasalazin-EN podávať tak ako pri atakoch ulceróznej kolitídy (pozri vyššie).

Reumatoidná artritída

Pacienti s reumatoidnou artritídou a pacienti dlhodobo liečení NSAID môžu mať citlivý žalúdok a z toho dôvodu sa odporúča použiť Sulfasalazin-EN nasledovne:

Pacient by mal začať s jednou tabletou denne, postupne zvyšovať dávku o jednu tabletu denne každý týždeň až po dosiahnutie dávky 1 tableta 4-krát denne alebo 2 tablety 3-krát denne, s ohľadom na toleranciu a odpoveď na liečbu. Nástup klinického účinku je pomalý a nemusí sa prejavíť šesť týždňov od začiatku terapie. Zníženie ESR a C reaktívneho proteínu by malo byť sprevádzané zlepšením pohyblivosti kĺbov. NSAID sa môžu užívať spolu so sulfasalazínom.

Spôsob podávania

Pacienti by mali užívať tablety pri jedle a zapíť pohárom vody.

Gastrorezistentné tablety sa majú prehĺtať celé, nesmú sa hrýzť alebo drviť. Vynechaná dávka by sa mala užiť čo najskôr. Ak je však už čas na užitie ďalšej dávky, pacient by mal užiť len nasledujúcu dávku podľa rozpisu (bez jej zdvojnásobenia).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sulfasalazín, sulfónamidy, salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liek nesmú užívať pacienti so žltackou alebo porfýriou.

Liek sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Boli hlásené závažné infekcie spojené s myelosupresiou, vrátane sepsy a pneumónie. Pacienti, u ktorých sa počas liečby sulfasalazínom vyvinie nová infekcia majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia sulfasalazín sa má prestať podávať. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sulfasalazínu u pacientov s anamnézou opakovaných alebo chronických infekcií alebo so zdravotným stavom, ktorý predurčuje náchylnosť pacienta na infekcie.

Pred začatím liečby sulfasalazínom a každý druhý týždeň počas prvých troch mesiacov liečby, sa má spraviť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálu bielych krviniek, počtu červených krviniek a krvných doštičiek a pečeneových testov. Počas nasledujúcich troch mesiacov sa majú rovnaké testy spraviť raz mesačne a potom raz za tri mesiace a ako je klinicky indikované. Zhodnotenie funkcie obličiek (vrátane rozboru moču) sa má vykonať u všetkých pacientov na začiatku liečby a najmenej raz mesačne počas prvých troch mesiacov liečby. Monitorovanie by sa potom malo vykonávať na základe klinickej indikácie. Prítomnosť klinických príznakov ako sú bolesť hrdla, horúčka, bledosť, purpura alebo žltacka počas liečby sulfasalazínom môže indikovať myelosupresiu, hemolýzu alebo

hepatotoxicitu. Liečba sulfasalazínom sa má prerušiť, kým sa čaká na výsledky krvných testov. *Pozri časť 4.4 „Interferencia s laboratórnymi testami“.*

Sulfasalazín sa nemá podávať pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek alebo s krvnou dyskráziou, ak potenciálny prínos z liečby neprevyšuje riziko.

Pacienti tiež majú byť poučení, aby okamžite hlásili ak majú akúkoľvek bolesť hrdla, horúčku, nevoľnosť, bledosť, purpuru, žltáčku alebo neočakávanú nešpecifickú chorobu počas liečby sulfasalazínom, pretože to môže indikovať myelosupresiu, hemolýzu alebo hepatotoxicitu. Liečba má byť okamžite prerušená kým sa čaká na výsledky krvných testov.

Sulfasalazín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so závažnou alergiou alebo bronchiálnou astmou.

Závažné reakcie z precitlivenosti môžu byť spojené s vnútornými orgánmi, ako je hepatitída, nefritída, myokarditída, syndróm podobný infekčnej mononukleóze (t. j. pseudomononukleóza), hematologické abnormality (vrátane hematofágickej histiocytózy), a/alebo pneumónia, vrátane eozinofilnej infiltrácie.

Závažné, život ohrožujúce systémové reakcie z precitlivenosti, ako sú lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) boli hlásené u pacientov užívajúcich rôzne lieky, vrátane sulfasalazínu (pozri časť 4.8).

Je dôležité si uvedomiť, že prvé prejavy precitlivenosti, ako napríklad horúčka alebo lymfadenopatia, môžu byť prítomné aj bez zjavnej prítomnosti vyrážky. Ak sú tieto prejavy alebo príznaky prítomné, pacient musí byť okamžite vyšetrený. Sulfasalazín sa má vysadiť, pokiaľ sa nedá preukázať iná etiológia týchto prejavov alebo príznakov.

Veľmi zriedkavo boli v súvislosti s užívaním sulfasalazínu hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. U pacientov v počiatočnej fáze liečby, ktorí sa zdajú byť najviac ohrození týmito ochoreniami, došlo k nástupu ochorenia vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby. Sulfasalazín sa má vysadiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, lézií sliznice alebo iných prejavov hypersenzitivity.

U pacientov s deficitom gluóza-6-fosfátdehydrogenázy môže sulfasalazín, podobne ako iné sulfonamidy, spôsobiť hemolytickú anémiu preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Perorálny sulfasalazín inhibuje absorpciu a metabolizmus kyseliny listovej a môže spôsobiť jej nedostatok (pozri časť 4.6), čo môže mať za následok závažné poruchy krvi (napr. makrocytóza a pancytopenia). Toto sa môže normalizovať podávaním kyseliny listovej alebo kyseliny folínovej (leukovorín).

Pretože sulfasalazín spôsobuje kryštalúriu a tvorbu obličkových kameňov, musí sa zachovať adekvátny príjem tekutín.

Niektoré typy dlhodobo nosených mäkkých kontaktných šošoviek môžu byť počas liečby trvalo zafarbené.

Interferencia s laboratórnymi testami

U pacientov vystavených sulfasalazínu alebo jeho metabolitu, mesalamínu/mesalazínu, sa pozorovalo niekoľko prípadov možného vplyvu na merania normetanefrínu v moči s použitím kvapalinovej chromatografie, čo spôsobilo falošne pozitívny výsledok testu.

Sulfasalazín alebo jeho metabolity môžu ovplyvňovať absorpciu ultrafialového žiarenia, konkrétne pri vlnovej dĺžke 340 nm, a môžu ovplyvniť niektoré laboratórne testy, v ktorých sa používa NAD(H) alebo NADP(H) na meranie absorpcie ultrafialového žiarenia v okolí tejto vlnovej dĺžky. K týmto testom patrí napríklad stanovenie močoviny, amoniaku, LDH, α -HBDH a glukózy. Nie je možné vylúčiť, že pri použití vysokých dávok sulfasalazínu ovplyvňuje tiež stanovenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), kreatínkinázy vo svaloch/mozgu (CK-MB), glutamátdehydrogenázy (GLDH) alebo tyroxínu. Na použitú metodiku sa opýtajte v laboratóriu, v ktorom sa testy vykonávajú. Pri interpretácii týchto laboratórnych výsledkov u pacientov užívajúcich sulfasalazín je potrebná opatrnosť. Výsledky je potrebné interpretovať spolu s klinickými zisteniami.

Pediatrická populácia

Použitie u detí so systémovou juvenilnou reumatoidnou artritídou, môže viesť k reakcii podobnej sérovej chorobe; preto sa sulfasalazín u týchto pacientov neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom užívaní perorálneho sulfasalazínu s digoxínom bolo pozorované znížené vstrebávanie digoxínu.

Pri súbežnom užívaní tiopurín-6-merkaptopurínu alebo jeho prekursora azatioprinu s perorálnym sulfasalazínom boli z dôvodu inhibície enzýmu tiopurín metyltransferázy (TPMT) sulfasalazínom hlásené útlm kostnej drene a leukopénia.

Súbežné podávanie perorálneho sulfasalazínu a metotrexátu pacientom s reumatoidnou artritídou nemalo vplyv na farmakokinetické vlastnosti liekov. Bol však hlásený zvýšený výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, najmä nevoľnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne poškodenie plodu. Publikované údaje týkajúce sa použitia sulfasalazínu u tehotných žien nepreukázali žiadne teratogénne riziko. Perorálny sulfasalazín inhibuje absorpciu a metabolizmus kyseliny listovej a môže spôsobiť nedostatok kyseliny listovej (pozri časť 4.4). Boli hlásené prípady, keď sa matkám, ktoré boli počas tehotenstva liečené sulfasalazínom, narodili deti s defektom neurálnej trubice. Vplyv sulfasalazínu na vznik tohto defektu ale nie je známy. Vzhľadom k tomu, že nemožno úplne vylúčiť možnosť poškodenia plodu, sulfasalazín sa má počas tehotenstva užívať len vtedy, ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Sulfasalazín a sulfapyridín sa v nízkych hladinách nachádzajú v materskom mlieku. Opatrnosť je potrebná, a to najmä v prípade dojčenia nedonosených detí alebo detí s deficitom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy. Bola hlásená krvavá stolica alebo hnačka u dojčiat, ktorých matky užívali sulfasalazín. V týchto prípadoch oba prejavy ustúpili po vysadení sulfasalazínu.

Fertilita

U mužov liečených sulfasalazínom sa môže vyskytnúť oligospermia a neplodnosť. Tento účinok odznieva do 2-3 mesiacov po ukončení liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv sulfasalazínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol systematicky hodnotený.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sulfasalazínu sú spojené hlavne s vysokými koncentráciami sulfapyridínu v krvi, najmä u ľudí, u ktorých je jeho degradácia spomalená (pomalí acetylátori). Nežiaduce účinky sú častejšie u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu objaviť počas liečby sulfasalazínom sú rozdelené do nasledujúcich skupín podľa frekvencie výskytu:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
- neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy					pseudomembranózna kolitída, parotitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia	trombocytopénia [†]		agranulocytóza, aplastická anémia, pseudomononukleóza* [†] , hemolytická anémia, makrocytóza, megaloblastická anémia, hemolytická anémia (heinz-body), hypoprotrombinémia, lymfadenopatia, methemoglobinémia, neutropénia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému					anafylaxia*, sérová choroba, polyarteritis nodosa
Poruchy metabolizmu a výživy		strata chuti do jedla			nedostatok folátu* [†]
Psychické poruchy			depresia, halucinácie, insomnia		
Poruchy nervového systému		závraty, bolesť hlavy, poruchy chuti	kŕče		aseptická meningitída encefalopatia, periférna neuropatia, poruchy čuchu, ataxia
Poruchy oka					infekcie spojivky alebo očného bielka
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus			vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					alergická myokarditída* [†] , perikarditída, cyanóza
Poruchy ciev					bledosť* [†] , vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	dyspnoe		intersticiálne pľúcne ochorenie*, eozinofilná infiltrácia, fibrotizujúca alveolitída, orofaryngeálna bolesť* [†]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	žalúdočné ťažkosti, nevoľnosť	bolesť brucha, hnačka*, vracanie*			zhoršenie ulceróznej kolitídy*, pankreatitída, stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		žltáčka* [†]			zlyhanie pečene*, fulminantná hepatitída*, hepatitída [†] ,

					cholestatická hepatitída*, cholestáza*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		purpura*†, pruritus	alopécia, urtikária	toxická epidermálna nekrolýza	lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)*†, epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)†, Stevensov-Johnsonov syndróm†, exantém, exfoliatívna dermatitída†, angioedém*, toxická pustuloderma, lichen planus, fotosenzitivita, erytém, periorbitálny edém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia			systémový lupus erytematosus, Sjörgenov syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria			nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, nefrolitiáza*, hematúria, kryštalúria†
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					reverzibilná oligospermia†
Vrodené, familiárne a genetické poruchy					akútny atak môže byť urýchlený u pacientov s porfýriou
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka†	edém tváre		žlté sfarbenie kože a telových tekutín*, lieková horúčka, generalizovaná kožná erupcia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie pečenových enzýmov		indukcia autoprotilátok

* nežiaduce účinky pozorované po uvedení lieku na trh

† pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie**Príznaky**

Podobne ako u iných sulfónamidov sú najčastejšími príznakmi predávkovania nevoľnosť a vracanie. Predávkovanie sulfasalazínom pravdepodobne nevedie k ťažkej intoxikácii, s výnimkou pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Liečba

Liečba je symptomatická a podporná – včasné vyprázdenie obsahu žalúdka, dostatok i.v. podaných tekutín na zvýšenie diurézy, alkalizácia moču podávaním i.v. hydrogénuhličitanu sodného. Vždy je potrebné myslieť na riziko oligúrie a anúrie. V prípade vzniku anúrie je potrebné zahájiť dialýzu, pri methemoglobínemii (cyanóza) sa podáva metylénová modrá v dávke 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti pomaly, intravenózne. Pri úplnej blokade kryštálmi nasleduje katetrizácia utery a inak prevažne symptomatická liečba. V prípade sulfahemoglobínemie je vhodná transfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: črevné protizápalové liečivá, sulfasalazín, ATC kód: A07EC01.

Mechanizmus účinku

Sulfasalazín sa pôsobením baktérií rozkladá v hrubom čreve na dva hlavné metabolity sulfapyridín a mesalazín. Časť z celkového množstva sulfasalazínu zostáva nezmenená. Všetky tri zložky majú farmakologické účinky, predovšetkým imunomodulačné, antibakteriálne a meniace kaskádu kyseliny arachidónovej a aktivitu niektorých enzýmov. Výsledkom je zníženie aktivity niektorých zápalových ochorení a to ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby a reumatoidnej artritídy. Pri reumatoidnej artritíde je účinok chorobu modifikujúci, berúc jeden až tri mesiace na rozvinutie účinku.

Nepredpokladá sa, že mesalazín spôsobuje tento efekt. Bolo preukázané zlepšenie znížením ESR a CRP a výrazným znížením progresie (index Larsen a Sharp), u pacientov v skorom štádiu ochorenia, v porovnaní s placebom alebo liečbou hydroxychlorochínom v priebehu dvoch rokov. Prínos sa zdá byť zachovaný aj po ukončení liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, biotransformácia a eliminácia

Okolo 90 % dávky sulfasalazínu (SU) sa dostáva do hrubého čрева kde je liečivo pôsobením baktérií rozdelené na sulfapyridín (SP) a mesalazín (ME). Väčšina SP je absorbovaná buď hydroxylovaná alebo glukuronidovaná, a zmes nezmeneného a metabolizovaného SP sa objaví v moči. Časť ME je vychytaná a acetylovaná v stene hrubého čрева, takže renálne je vylučovaný hlavne acetylovaný ME (Ac-ME). SU sa vylučuje v nezmenenej forme žlčou a močom.

Štúdie so sulfasalazínom vo forme gastrorezistentných tabliet, nevykazujú žiadne štatisticky významné rozdiely v hlavných parametroch v porovnaní s ekvivalentnou dávkou prášku SU, a nižšie uvedené údaje sa vzťahujú na bežné tablety. S ohľadom na použitie sulfasalazínu pri ochorení čriev, neexistuje žiadny dôkaz o tom, že systémové hladiny sú akokoľvek inak klinicky významné, než s ohľadom na výskyt nežiaducich účinkov lieku. Hladiny SP nad 50 µg/ml sú spojené s významným rizikom vzniku nežiaducich účinkov, najmä u pomalých acetylátorov. Pre SU podaný ako jednorazová 3 g orálna dávka: maximálne plazmatické hladiny SU sa objavili v 3-5 hodine, polčas eliminácie bol $5,7 \pm 0,7$ hodiny a čas absorpcie bol 1,5 hodiny.

Počas udržiavacej liečby bol renálny klírens $7,2 \pm 1,7$ ml/min pre SU, $9,9 \pm 1,9$ ml/min pre SP a 100 ± 20 ml/min pre Ac-ME. Voľný SP sa prvýkrát objavil v plazme 4,3 hodiny po podaní jednorazovej orálnej dávky s polčasom absorpcie 2,7 hodiny. Polčas eliminácie bol vypočítaný na 18 hodín. Čo sa týka mesalazínu, v moči bol preukázateľný iba Ac-ME (voľný ME nie), acetylácia v sliznici hrubého čрева bola pravdepodobne obsiahnutá vo veľkej miere.

Po dávke 3 g SU bol absorpčný čas $6,1 \pm 2,3$ hodiny a plazmatické hladiny boli nižšie ako $2 \mu\text{g/ml}$ celkového ME. Polčas vylučovania močom bol $6,0 \pm 3,1$ hodiny a polčas absorpcie bol na základe týchto údajov $3,0 \pm 1,5$ hodiny. Konštantný renálny klírens bol 125 ml/min zodpovedajúci GFR.

Pokiaľ ide o reumatoidnú artritídu, k dispozícii nie sú žiadne údaje naznačujúce nejaké rozdiely voči vyššie uvedenému.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bola vykonaná 2 ročná štúdia karcinogenity po perorálnom podaní u samcov a samíc potkanov F344/N a myši B6C3F1. Sulfalazín bol testovaný na potkanoch v dávkach 84 (496 mg/m^2), 168 (991 mg/m^2) a $337,5$ (1991 mg/m^2) mg/kg/deň . U samcov potkanov bol pozorovaný štatisticky významný nárast incidencie papilómov z prechodných buniek infiltrujúcich steny močového mechúra. 2 (4 %) zo samíc potkanov, ktoré dostávali dávku $337,5 \text{ mg/kg}$ mali papilóm z prechodných buniek infiltrujúcich obličky. Zvýšená incidencia neoplaziem močového mechúra a obličiek bola u potkanov tiež spojená s vyššou tvorbou obličkových kameňov a hyperpláziou epitelu prechodných buniek. V štúdií bol u myši sulfasalazín testovaný v dávkach 675 (2025 mg/m^2), 1350 (4050 mg/m^2) a 2700 (8100 mg/m^2) mg/kg/deň . Incidencia hepatocelulárneho adenómu alebo karcinómu bola výrazne vyššia u samcov a samíc myši ako pri kontrole a to pri všetkých testovaných dávkach.

V teste bakteriálnej mutagenity (Amesov test) ani v teste génu HGPRT na bunky lymfómu u myši L51784 nevykazoval sulfasalazín mutagenicitu. Avšak sulfasalazín preukázal nejasnú mutagénnu odpoveď v mikrojadierkovom teste kostnej drene u potkanov a myši a v teste periférnych červených krviniek u myši a ďalej pri výmene sesterských chromatíd, chromozomálnych aberáciách a tiež v mikrojadierkovom teste ľudských lymfocytov.

V reprodukčných štúdiách u potkanov pri dávkach 800 mg/kg/deň (4800 mg/m^2) bola u samcov pozorovaná porucha fertility. U mužov liečených sulfasalazínom bola popísaná oligospermia a neplodnosť. Po vysadení liečby tieto účinky zmizli.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

predželatinovaný škrob
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obalová vrstva

oxid titaničitý
žltý oxid železitý (E172)
mastenec
trietyl-citrát
makrogol 6000
sodná soľ kroskarmelózy
kyselina metakrylová s etylakrylátom kopolymér (1:1)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister: PVC/Al.

Balenie: 10x10 gastrorezistentných tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0009/83-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. december 1983

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júl 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2020