

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sulfasalazin EN Krka, 500 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera sulfasalazynę (*Sulfasalazinum*) w postaci granulatu z powidonem, co odpowiada 500 mg sulfasalazyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe, o beżowym zabarwieniu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dwa razy na dobę. Zaleca się rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej.

	Dzień 1-4	Dzień 5-8	Dzień 9 i następne
Rano	1 tabletki dojelitowa	1 tabletki dojelitowa	2 tabletki dojelitowe
Wieczorem	2 tabletki dojelitowe	2 tabletki dojelitowe	2 tabletki dojelitowe

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

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

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

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

Ostra postać choroby

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci

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

Leczenie podtrzymujące

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

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

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków, popijając szklanką wody.

Tabletki należy połykać w całości, nie wolno ich kruszyć ani łamać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sulfasalazynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na sulfonamidy i salicylany.

Porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana.

Niedrożność dróg moczowych lub jelit.

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów:

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

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

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

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

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

Istnieją doniesienia o ciężkich reakcjach skórnych (w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu) podczas stosowania sulfasalazyny, takich jak złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych, oraz poddani ścisłej obserwacji pod kątem reakcji skórnych. Największe ryzyko złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka istnieje na wczesnym etapie leczenia, w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia.

Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (np. wysypka skórna, zmiany śluzówkowe lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości) należy przerwać leczenie produktem leczniczym Sulfasalazin EN Krka.

Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka osiąga się w przypadku wczesnej diagnozy i natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego. Wczesne odstawienie produktu leczniczego daje lepsze rokowania.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka podczas stosowania produktu leczniczego Sulfasalazin EN Krka, nie wolno już nigdy ponownie podejmować leczenia pacjenta tym produktem leczniczym.

U pacjentów przyjmujących różne produkty lecznicze zawierające sulfasalazynę odnotowano ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości układowej, takie jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS). Należy mieć na uwadze, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub limfadenopatia mogą pojawić się, nawet jeśli wysypka nie jest obecna. Jeśli występują takie objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy niezwłocznie zdiagnozować stan pacjenta. Należy przerwać podawanie sulfasalazyny, jeśli nie można ustalić innej etiologii dla wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Kontrola w czasie leczenia

Należy kontrolować obraz krwi, w tym rozmaz krwinek białych oraz badania czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 tygodnie w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Przez okres kolejnych 3 miesięcy należy przeprowadzać badania kontrolne co 4 tygodnie. Następnie, obraz krwi, w tym rozmaz krwinek białych oraz badania czynnościowe wątroby, należy kontrolować co 3 miesiące oraz w sytuacjach, gdy jest to wskazane ze względów klinicznych. Ocena czynności nerek (w tym analiza moczu) powinna być przeprowadzona u wszystkich pacjentów na początku leczenia, jak również co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące leczenia.

Następnie kontrola powinna być przeprowadzona, gdy jest to wskazane ze względów klinicznych. Wystąpienie objawów klinicznych, takich jak: ból gardła, gorączka, bladość, plamica lub żółtaczka podczas leczenia sulfasalazyną może wskazywać na zahamowanie czynności szpiku, hemolizę oraz hepatotoksyczność. Leczenie sulfasalazyną należy przerwać w czasie oczekiwania na wyniki badań krwi. Patrz punkt 4.4 „Zakłócenie badania laboratoryjnego”.

Zmiany w obrazie krwi (np. makrocytoza i pancytopenia), które mogą być przypisywane niedoborom kwasu foliowego można normalizować podawaniem kwasu foliowego (leukoworyna).

Zakłócenie badania laboratoryjnego

U pacjentów stosujących sulfasalazynę lub jej metabolit – mesalaminę (mesalazynę) odnotowano kilka zgłoszeń możliwego zakłócenia analiz, powodującego fałszywie dodatnie wyniki oznaczania normetanefryny w moczu metodą chromatografii cieczowej.

Sulfasalazyna lub jej metabolity mogą zakłócać wartość absorbancji promieni ultrafioletowych, szczególnie przy 340 nm, i mogą powodować zakłócenia wyników niektórych badań laboratoryjnych,

w których używa się NAD(H) lub NAD(P) do pomiaru wartości absorbancji promieni ultrafioletowych około tej długości fali. Przykładami takich analiz mogą być oznaczenia mocznika, amoniaku, LDH, α -HBDH i glukozy. Możliwe, że wyniki oznaczeń aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT), izoenzymu kinazy kreatynowej (CK-MB), dehydrogenazy glutaminianowej (GIDH) lub tyroksyny również mogą być zaburzone podczas stosowania sulfasalazyny w dużych dawkach. Należy się skonsultować z laboratorium badawczym w sprawie stosowanej metodologii. U pacjentów otrzymujących sulfasalazynę należy zachować ostrożność interpretując te wyniki badań laboratoryjnych. Wyniki analiz należy interpretować w powiązaniu z wynikami badań klinicznych.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją doniesienia o zmniejszonym wchłanianiu digoksyny podczas jednoczesnego stosowania sulfasalazyny. Może wystąpić niedobór kwasu foliowego, ponieważ sulfasalazyna hamuje jego wchłanianie.

Ryfampicyna zmniejsza stężenie w osoczu sulfapirydyny - jednego z metabolitów sulfasalazyny. Jest to prawdopodobnie związane z silnym działaniem ryfampicyny indukującym enzymy wątrobowe. Znaczenie kliniczne nie jest do końca poznane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sulfasalazin EN Krka nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Częstość nieznana: aseptyczne zapalenie opon mózgowych, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: leukopenia
- Niezbyt często: trombocytopenia
- Częstość nieznana: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, makrocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny*, choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: utrata apetytu

Zaburzenia psychiczne

- Niezbyt często: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku
- Częstość nieznana: encefalopatia, neuropatia obwodowa, zaburzenia węchu

Zaburzenia ucha i błędnika

- Często: szum w uszach

Zaburzenia serca

- Częstość nieznana: zapalenie osierdzia, sinica

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: kaszel
- Niezbyt często: duszność

- Częstość nieznana: włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, śródmiąższowa choroba płuc*, nacieki eozynofilowe

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: zaburzenia żołądkowe, nudności
- Często: bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, wymioty
- Częstość nieznana: zaostrzenie objawów w przebiegu wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: żółtaczką
- Częstość nieznana: niewydolność wątroby*, piorunujące zapalenie wątroby*, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: świąd
- Niezbyt często: łysienie, pokrzywka
- Rzadko: zmiany w obrębie paznokcia
- Bardzo rzadko: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry: pęcherzowy rumień wielopostaciowy) zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) (patrz punkt 4.4)
- Częstość nieznana: osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi*, obrzęk naczynioruchowy*, toksyczne, krostkowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, złuszczone zapalenie skóry, liszaj płaski, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: bóle stawów
- Częstość nieznana: układowy toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Często: proteinuria
- Częstość nieznana: zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, krystaluria, krwimocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Częstość nieznana: przemijająca oligospermia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: gorączka
- Niezbyt często: obrzęk twarzy
- Częstość nieznana: żółte zabarwienie skóry i płynów ustrojowych*

Badania diagnostyczne

- Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- Częstość nieznana: indukowanie autoprzeciwciał

*Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu do obrotu.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Poniższe informacje dotyczą wszystkich sulfonamidów ogółem.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przewód pokarmowy i metabolizm, leki przeciwzapalne, kwas aminosalicylowy i podobne leki; kod ATC: A07EC01

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

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

Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów: nieustalony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i eliminacja

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej wykazały, że sulfasalazyna praktycznie nie wykazuje toksycznego działania u myszy i szczurów. Wartość LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi u szczurów 12500 mg/kg mc. W badaniach płodności na szczurach i królikach stwierdzono słabszą płodność u samców, którym podawano sulfasalazynę w dawkach 6-krotnie wyższych od dawki zwykle stosowanej u ludzi.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że sulfasalazyna może uszkadzać chromosomy w ludzkich limfocytach. Do uszkodzenia chromosomów dochodzi prawdopodobnie w wczesnej fazie G1 podziału mitotycznego komórek.

Długotrwałe podawanie sulfonamidów szczurom doprowadzało u nich do zmian złośliwych w tarczycy. Rakotwórczy potencjał sulfonamidów stwierdzono również u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Tytanu dwutlenek (E 171)
Tlenek żelaza żółty (E 172)
Talk
Trietylu cytrynian
Makrogol 6000
Karmeloza sodowa
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 50, 100 i 300 tabletek dojelitowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2833

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.1980 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO