

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SALAZOPYRIN EN 500 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 535 mg sulfasalzinu s povidonem, což odpovídá 500 mg sulfasalazinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 5 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

*Popis přípravku:* žlutooranžové eliptické, mírně bikonvexní, potahované tablety označené na jedné straně „KPh“ a na druhé straně „102“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Salazopyrin EN je indikován

- k léčbě akutní fáze a udržování remise ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby
- k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

Dávkování se upravuje individuálně podle tolerance pacienta a účinku léčby. U nemocných, kteří ještě nebyli léčeni přípravkem Salazopyrin EN, se doporučuje postupné zvyšování dávky prvních devět dnů. Tablety se polykají vcelku, nerozlomené a nerozdrcené.

### REVMATOIDNÍ ARTRITIDA

#### Dospělí (včetně starších pacientů)

Pro příznivý poměr mezi přínosem a rizikem léčby přípravkem Salazopyrin EN může být léčba zahájena v raných stádiích revmatoidní artritidy. Léčbu zahajujeme nízkou dávkou, 1000 mg denně po dobu 4 dnů, dále v příštích 4 dnech zvyšujeme na 1500 mg denně, jak je uvedeno v tabulce a dále na 2000 mg denně.

Někteří nemocní, i když nesnášejí 4 tablety denně, udávají klinické zlepšení i při nižších dávkách. Zkušenosti ukazují, že se účinek léčby projeví během 4-8 týdnů. Pokud se ani po 2-3 měsících nedosáhne uspokojivého účinku, lze dávku zvýšit až na 3 gramy denně. Současná léčba analgetiky

a/nebo protizánětlivými léky se doporučuje nejméně do té doby, než se projeví příznivý účinek léčby sulfasalazinem.

**Dávkovací schéma:**

|              | <i>1-4. den</i> | <i>5-8. den</i> | <i>9. den a další</i> |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| <i>Ráno</i>  | 500 mg          | 500 mg          | 1000 mg               |
| <i>Večer</i> | 500 mg          | 1000 mg         | 1000 mg               |

**ZÁNĚTLIVÁ STŘEVNÍ ONEMOCNĚNÍ (ulcerózní kolitida a Crohnova choroba)**

Dospělí (včetně starších pacientů)

Akutní fáze: počáteční dávka 3-4 tablety (1,5-2g/den) 3krát nebo 4krát denně ve stejných dávkách. Dávku lze postupně navyšovat na 6-16 tablet (3-8 g/den) 3krát nebo vícekrát denně podávaných rozděleně v rovnoměrných dávkách.

Udržování remise: 4-6 tablet (2-3g/den) 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách.

Děti (od 6 let a starší)

Akutní fáze: 40-60 mg/kg tělesné hmotnosti/den, 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách. Maximální denní dávka jsou 2g/den.

Udržování remise: 20-30 mg/kg tělesné hmotnosti/den, 3krát nebo vícekrát denně v rovnoměrných dávkách.

Pacienti s insuficiencí jater a/nebo ledvin viz bod 4.4.

**4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na sulfasalazin a jeho metabolity, na sulfonamidy nebo salicyláty a na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Porfýrie

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Byly hlášeny závažné infekce spojené s myelosupresí, včetně sepse a pneumonie. Pacienti, u nichž se během léčby sulfasalazinem rozvine nová infekce, by měli být pečlivě sledováni. Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, má být podávání sulfasalazinu přerušeno. Je třeba postupovat obezřetně, zvažuje-li se použití sulfasalazinu u pacientů s opakující se nebo chronickou infekcí v anamnéze nebo se základním onemocněním, které může pacienty predisponovat k infekcím.

Před zahájením léčby přípravkem Salazopyrin EN by měl být zkontrolován krevní obraz, (včetně rozboru bílých krvinek) a jaterní funkce. V průběhu prvních 3 měsíců léčby by se tyto testy měly opakovat 1x za 14 dní. V dalších třech měsících léčby se tyto testy provádějí 1x měsíčně a posléze 1x za 3 měsíce nebo podle klinické potřeby. U všech pacientů musí být před zahájením léčby a v prvních 3 měsících léčby alespoň 1x měsíčně sledována funkce ledvin (včetně rozboru moči). Výskyt klinických příznaků, jako je bolest v krku, horečka, bledost, purpura nebo žloutenka během léčby sulfasalazinem může svědčit pro myelosupresi, hemolýzu nebo hepatotoxicitu. V případě výskytu těchto příznaků je třeba léčbu okamžitě přerušit a to ještě před vyhodnocením výsledků příslušných laboratorních testů (viz bod 4.4).

Sulfasalazin nemá být podáván pacientům s poruchou jaterních funkcí, s poruchou renálních funkcí nebo krevními dyskrasiami, jestliže případný přínos nepřeváží rizika jeho podávání.

Pacientům s těžkou alergií nebo astma bronchiale by měl být sulfasalazin podáván s opatrností.

Závažné reakce přecitlivělosti mohou zahrnovat poškození vnitřních orgánů, například hepatitidu, nefritidu, myokarditidu, syndrom připomínající mononukleózu (tj. pseudomononukleóza), hematologické abnormality (včetně hematofágní histiocytózy) a/nebo pneumonitidu včetně eosinofilní infiltrace.

U pacientů, kteří užívali různá léčiva včetně sulfasalazinu, byly hlášeny závažné život ohrožující systémové hypersenzitivní reakce, jako je např. poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Je důležité si uvědomit, že projevy časně manifestace hypersenzitivity jako je horečka nebo lymfadenopatie mohou být přítomny i bez zjevných projevů vyrážky. Pokud má pacient tyto symptomy, je třeba jej ihned vyšetřit. Pokud nelze určit alternativní etiologii sledovaných symptomů, podávání sulfasalazinu je třeba přerušit.

Velmi vzácně byly v souvislosti s použitím sulfasalazinu hlášeny závažné kožní reakce, některé z nich vedoucí k úmrtí, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Zdá se, že nejvyšší riziko výskytu těchto příhod u pacientů je v časně fázi léčby, přičemž k nástupu příhody ve většině případů dochází v prvním měsíci léčby. Při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí či jakéhokoli jiného příznaku přecitlivělosti má být užívání sulfasalazinu přerušeno.

Užití u dětí se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou může způsobit reakce obdobné sérové nemoci, proto se u těchto pacientů nedoporučuje sulfasalazin podávat.

U pacientů s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy může sulfasalazin, podobně jako jiné sulfonamidy, způsobit hemolytickou anemii.

Perorálně podaný sulfasalazin inhibuje absorpci a metabolismus kyseliny listové a může způsobit její nedostatek (viz bod 4.6), což může mít za následek závažné poruchy krve (např. makrocytózu a pancytopenii).

Vzhledem k tomu, že sulfasalazin způsobuje vylučování krystalů močí a tvorbu ledvinových kamenů, je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin.

#### Interference s laboratorními testy

U pacientů vystavených sulfasalazinu nebo jeho metabolitu mesalaminu/mesalazinu bylo hlášeno několik zpráv o možné interferenci se stanovením normetanefrinu v moči pomocí kapalinové chromatografie vedoucí k falešně pozitivnímu výsledku testu.

Sulfasalazin nebo jeho metabolity mohou interferovat v ultrafialové oblasti, zejména při vlnové délce 340 nm, a být tak příčinou interference s některými laboratorními testy, které využívají NAD(H) nebo NADP(H) k měření absorbance v oblasti této vlnové délky. K těmto testům patří například stanovení močoviny, amoniaku, LDH, a-HBDH nebo glukózy. Není vyloučeno, že při léčbě sulfasalazinem ve vysokých dávkách může také docházet k interferenci s testy na stanovení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), kreatinkinázy (CK-MB), glutamátdehydrogenázy (GLDH) nebo tyroxinu. Pokud jde o použitou metodiku, spojte se s laboratorní provádějící testy. U pacientů, kterým je sulfasalazin podáván, je při interpretaci těchto laboratorních výsledků třeba postupovat obezřetně. Výsledky je nutno interpretovat ve spojení s klinickými nálezy.

#### Přípravek Salazopyrin EN obsahuje propylenglykol

Příklady expozice propylenglykolu na základě denní dávky (viz bod 4.2) jsou následující:

- 16 tablet přípravku Salazopyrin EN podávaných dospělému s hmotností 70 kg může vést k expozici propylenglykolu 1,14 mg/kg/den.
- 2 tablety přípravku Salazopyrin EN podávané 6letému dítěti s tělesnou hmotností 20 kg mohou vést k expozici propylenglykolu 0,5 mg/kg/den.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném používání digoxinu se sulfasalazinem bylo pozorováno snížené vstřebávání digoxinu.

Při současném podání sulfasalazinu a merkaptopurinu nebo jeho proléčiva azathioprinu byl díky inhibici enzymu thiopurin-methyltransferázy sulfasalazinem zaznamenán útlum kostní dřeně a leukopenie.

Souběžné perorální podání sulfasalazinu a methotrexátu pacientům s revmatoidní artritidou nemělo vliv na farmakokinetiku obou látek. Byl ale hlášen zvýšený výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, zvláště nauzey.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Reprodukční studie s potkany a králíky neprokázaly poškození plodu. Při dlouholetém používání ani v klinických studiích nebylo zaznamenáno žádné riziko teratogenních účinků. Perorálně podaný sulfasalazin inhibuje absorpci a metabolismus kyseliny listové a může způsobit její nedostatek (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy, kdy se matkám, které byly během těhotenství léčeny sulfasalazinem, narodily děti s defektem neurální trubice. Jakou roli sulfasalazin při vzniku tohoto defektu hraje, však není známo. Vzhledem k tomu, že možné poškození plodu nelze úplně vyloučit, doporučuje se sulfasalazin v těhotenství používat pouze v nezbytných případech.

##### Kojení

Byla prokázána přítomnost sulfasalazinu a sulfapyridinu v mateřském mléce. U předčasně narozeného dítěte nebo dítěte s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy je nutná zvýšená opatrnost. U kojenců, jejichž matky užívaly sulfasalazin, byly hlášeny případy průjmů nebo stolice s příměsí krve. V těchto případech oba projevy ustoupily po vysazení sulfasalazinu.

##### Fertilita

Bylo prokázáno, že sulfasalazin narušuje mužskou fertilitu (oligospermie a infertilita). Tento účinek odeznívá do 2 - 3 měsíců po vysazení sulfasalazinu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek sulfasalazinu na schopnost řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů nebyl systematicky hodnocen.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných dat nelze určit).

| Třídy orgánových systémů dle MedDRA        | Četnost    | Nežádoucí účinek                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                 | Není známo | aseptická meningitida, pseudomembranózní kolitida                                                                                           |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | Časté      | leukopenie                                                                                                                                  |
|                                            | Méně časté | trombocytopenie <sup>†</sup>                                                                                                                |
|                                            | Není známo | pancytopenie, agranulocytóza, aplastická anemie, pseudomononukleóza* <sup>†</sup> , hemolytická anemie, makrocytóza, megaloblastická anemie |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>          | Není známo | anafylaxe*, sérová nemoc                                                                                                                    |

|                                                            |             |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                        | Časté       | ztráta chuti k jídlu                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | Není známo  | deficit folátu*†                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                               | Méně časté  | deprese                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                           | Časté       | závrť, bolest hlavy, porucha chuti                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Není známo  | encefalopatie, periferní neuropatie, porucha čichu                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                            | Časté       | tinitus                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Srdeční poruchy</i>                                     | Není známo  | myokarditida*†, perikarditida, cyanóza                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Cévní poruchy</i>                                       | Není známo  | bledost*†                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>          | Časté       | kašel                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Méně časté  | dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                            | Není známo  | intersticiální plicní onemocnění*, eosinofilní infiltrace, fibrózní alveolitida, orofaryngeální bolest*†                                                                                                                                                       |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                          | Velmi časté | žaludeční potíže, nauzea                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Časté       | bolest břicha, průjem*, zvracení*                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                            | Není známo  | zhoršení ulcerózní kolitidy*, pankreatitida                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                      | Méně časté  | žloutenka*†                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | Není známo  | selhání jater*, fulminantní hepatitida*, hepatitida†, cholestatická hepatitida*, cholestáza*                                                                                                                                                                   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>                        | Časté       | purpura*†, pruritus                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | Méně časté  | alopecie, kopřivka                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Není známo  | poléková vyrážka s eosinofilií a celkovými projevy (DRESS syndrom)*†, epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)†, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)†, exantém, exfoliativní dermatitida†, angioedém*, toxická pustuloderma, lichen planus, fotosenzitivita, erytém |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> | Časté       | artralgie                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                            | Není známo  | systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                      | Časté       | proteinurie                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | Není známo  | nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, vylučování krystalů močí†, hematurie, nefrolitiáza*                                                                                                                                                              |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>                | Není známo  | reversibilní oligospermie†                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>           | Časté       | horečka†                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Méně časté  | otok obličeje                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Není známo  | žluté zbarvení kůže a tělních tekutin*                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Vyšetření</i>                                           | Méně časté  | zvýšení hladin jaterních enzymů                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Není známo  | indukce tvorby autoprotilátek                                                                                                                                                                                                                                  |

\* nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh

† viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Obdobně jako u ostatních sulfonamidů jsou nejčastějšími příznaky předávkování nauzea a zvracení.

Předávkování sulfasalazinu pravděpodobně nevede k těžké intoxikaci, s výjimkou nemocných se zhoršenou funkcí ledvin.

Léčba: symptomatická a podpůrná - časné vyprázdnění žaludečního obsahu, dostatek i.v. podaných tekutin ke zvýšení diurézy, alkalizace podáváním natrium bikarbonátu i.v. Vždy je třeba mít na paměti riziko oligurie a anurie. V případě vzniku anurie zahájíme dialýzu, u methemohemoglobinemie (cyanóza) podáváme methylenovou modř v dávce 1 - 2 mg/kg tělesné hmotnosti pomalu, nitrožilně. Při úplné bloádě krystaly případně následuje katetrizace ureterů, jinak převážně symptomatologická léčba. V případě sulfahemoglobinemie je vhodná transfúze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva, kyselina aminosalicyllová a podobné látky, ATC kód A07EC01

Mechanismus účinku sulfasalazinu, který se bakteriálním působením ve střevě (štěpením azo-vazby) rozkládá a vytváří dva hlavní metabolity - sulfapyridin a mesalazin (5-kyselina salicylová) zůstává ne zcela objasněn. Protizánětlivé a imunomodulační účinky sulfasalazinu a jeho metabolitů byly pozorovány *in vitro* a na zvířecím modelu. V autoradiografických studiích na zvířatech byla prokázána jejich afinita k pojivové tkáni, dosažení relativně vysoké koncentrace v serózních tekutinách a stěnách střev či jaterních tkáních. Klinické studie u pacientů s ulcerózní kolitidou při rektálním podání naznačily, že hlavní terapeutický účinek má sulfapyridin a mesalazin. U revmatoidní artritidy lze však pouze obtížně specifikovat klinický význam jednotlivého působení sulfasalazinu, sulfapyridinu a mesalazinu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*In vivo* studie ukazují, že absolutní biologická dostupnost perorálně podaného sulfasalazinu je méně než 15 % mateřské látky. Ve střevě je sulfasalazin působením bakterií metabolizován na sulfapyridin a mesalazin. Sulfapyridin je poté stěnou střevní relativně dobře absorbován a z větší části metabolizován. Mesalazin zůstává z větší části v tlustém střevě a je vyloučen do stolice.

Absorpce: Po perorálním podání 1 g sulfasalazinu 9 zdravým mužským dobrovolníkům se méně než 15% dávky absorbovalo jako mateřská látka. 90 minut po podání byly u zdravých dobrovolníků zaznamenány detekovatelné sérové koncentrace sulfasalazinu. Maximální sérová koncentrace je dosažena po 3 - 12 hodinách s vrcholem (6 mcg/ml) za 6 hodin.

Oproti tomu vrcholové plazmatické koncentrace sulfapyridinu a mesalazinu je dosaženo za zhruba 10 hodin po podání. Tento delší čas koreluje s nutností gastrointestinálního transitu do nižších střevních etází, kde dochází k metabolismu pomocí bakterií. Sulfapyridin se velmi dobře absorbuje z tlustého střeva a jeho odhadovaná biologická dostupnost je 60 %. Ve stejné studii bylo prokázáno, že se mesalazin vstřebává z gastrointestinálního traktu s mnohem nižší odhadovanou biologickou dostupností 10-30 %.

Distribuce: Po intravenózní injekci je vypočítaný distribuční objem ( $V_{dss}$ ) sulfasalazinu  $7,5 \pm 1,6$  litru. Sulfasalazin se silně váže na albumin (> 99,3 %), zatímco sulfapyridin se váže na albumin pouze ze 70 %. Acetylsulfapyridin, hlavní metabolit sulfapyridinu, se váže z 90 % na plazmatické bílkoviny.

**Biotransformace:** Přibližně 15 % dávky sulfasalazinu je absorbováno jako mateřská látka a je do jisté míry metabolizováno v játrech na 2 metabolity. Pozorovaný plazmatický poločas intravenózního sulfasalazinu je  $7,6 \pm 3,4$  hodiny. Primární cestou metabolismu sulfapyridinu je acetylace na acetylsulfapyridin. Míra metabolismu je závislá na fenotypu pacienta. U pacientů s dobrou schopností acetylace je střední plazmatický poločas sulfapyridinu 10,4 hodin, u pacientů se sníženou schopností acetylace je 14,8 hodin. Sulfapyridin může být rovněž metabolizován na 5-hydroxy-sulfapyridin (SPOH) a N-acetyl-5-hydroxy-sulfapyridin. Mesalazin se primárně metabolizuje jak v játrech, tak ve střevě na N-acetyl-5-aminosalicylovou kyselinu cestou nezávislou na acetylaci a souvisejícím fenotypu. Vzhledem k nízkým plazmatickým hladinám mesalazinu po perorálním podání nelze spolehlivě odhadnout jeho plazmatický poločas.

**Eliminace:** Absorbovaný sulfapyridin a mesalazin i jejich metabolity jsou primárně eliminovány močí jako volné metabolity nebo jako glukuronidované konjugáty. Větší část mesalazinu zůstává uvnitř kolon a je vyloučena jako mesalazin a acetyl-5-aminosalicylová kyselina stolicí. Vypočítaná clearance sulfasalazinu po intravenózním podání byla 1 litr/h. Renální clearance je odhadnuta na 37 % celkové clearance.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dvouletá studie kancerogenity po perorálním podání byla provedena u samců i samic potkanů F344/N a myši B6C3F1. Sulfalazin byl testován na potkanech v dávkách 84 (496 mg/m<sup>2</sup>), 168 (991 mg/m<sup>2</sup>) a 337,5 (1991 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/den. U samců potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst incidence papilomů z přechodových buněk infiltrujících stěny močového měchýře. 2 (4 %) ze samic potkanů, které dostávaly dávku 337,5 mg/kg, měly papilom z přechodových buněk infiltrujících ledviny. Zvýšená incidence novotvarů močového měchýře a ledvin u potkanů byla rovněž spojena s vyšší tvorbou ledvinových kamenů a hyperplázií epitelu z přechodových buněk. Ve studii u myši byl sulfasalazin testován v dávkách 675 (2025 mg/m<sup>2</sup>), 1350 (4050 mg/m<sup>2</sup>) and 2700 (8100 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/den. Incidence hepatocelulárního adenomu nebo karcinomu u samců a samic myši byla významně vyšší než u kontrol, a to u všech testovaných dávek.

V testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test), ani v testu genu HGPRT na buňky lymfomu u myši L51784 nevykazoval sulfasalazin mutagenicitu. Nicméně sulfasalazin ukázal nejasnou mutagenní odpověď v mikrojádřerkovém testu kostní dřeně potkanů a myši a v testu periferních červených krvinek myši, dále při výměně sesterských chromatid, chromozálních aberacích a také mikrojádřerkovém testu humánních lymfocytů.

V reprodukčních studiích u potkanů při dávkách 800 mg/kg/den (4800 mg/m<sup>2</sup>) byla u samců pozorována porucha fertility. U mužů léčených sulfasalazinem byla popsána oligospermie a neplodnost. Po vysazení léčby tyto účinky vymizely.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kukuřičný škrob

Potahová vrstva: celacefát, propylenglykol (E 1520)

Leštidlo: bílý vosk, karnaubský vosk, emulgující glycerol-monostearát, makrogol 20 000, mastek

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

5 let

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá hranatá HDPE lahvička, pojistný oranžový šroubovací PP uzávěr, krabička.

Velikost balení: 500 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Šroubovací uzávěr je speciálně upraven pro pacienty s revmatoidní artritidou. Balení se snadno otevře např. pomocí tužky v případě oslabení ruky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/245/94-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 3. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 6. 2016

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 8. 2023