ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salazopyrin® 500 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelb-orangefarbene, runde, konvexe Tabletten mit Prägung „KPh“ auf der einen und Prägung „101“ und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- chronisch entzündliche Dickdarmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Divertikulitis, Proktitis, Stumpfkolitis; Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte nach dem Schweregrad der Erkrankung und der Verträglichkeit individuell festgelegt und in gleichmäßig über den Tag verteilten Abständen eingenommen werden.

Eine einschleichende Dosierung ist bei Patienten, die zum ersten Mal mit Sulfasalazin behandelt werden, empfehlenswert.

Dosierungsempfehlung bei entzündlichen Darmerkrankungen

In der akuten Phase

Erwachsene: schwere Schübe: 2-4 Tabletten 3-4 mal täglich;

mittelschwere und leichte Schübe: 2 Tabletten 3-4 mal täglich.

Kinder: 40-60 mg pro kg Körpergewicht und Tag aufgeteilt in mehrere Einzeldosen.

Eine Dosis von über 10 Tabletten sollte nur in besonders schweren Fällen verordnet werden.

Zur Rezidivprophylaxe bei Colitis ulcerosa

Erwachsene: 2 Tabletten 2(-3) mal pro Tag. Die Behandlung mit dieser Dosis kann bei guter Verträglichkeit über Jahre fortgesetzt werden.

Kinder: 20-30 mg/kg Körpergewicht und Tag aufgeteilt in mehrere Einzeldosen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit verminderter Leber- und/oder Nierenfunktion (besonders ältere Patienten) sollte die Höchst- und Dauerdosis 2-3 Tabletten pro Tag nicht übersteigen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten zu oder nach den Mahlzeiten mit viel Flüssigkeit einnehmen.

Sulfasalazin wird im Allgemeinen zur Langzeitbehandlung eingesetzt. Bei guter Wirkung und Verträglichkeit kann es jahrelang genommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Sulfasalazin, seinen Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Arzneispezialität, gegen Sulfonamide oder Salicylate
- Porphyrie
- Leber- und Niereninsuffizienz

Über die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren mit entzündlichen Darmerkrankungen liegen keine Erfahrungen vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden schwere, mit Myelosuppression einhergehende Infektionen berichtet, darunter Sepsis und Pneumonie. Patienten, die während der Behandlung mit Sulfasalazin eine neue Infektion entwickeln, sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn es bei einem Patienten zu einer schweren Infektion kommt, sollte die Verabreichung von Sulfasalazin abgebrochen werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Sulfasalazin bei Patienten mit wiederkehrenden chronischen Infektionen in der Anamnese oder bei Patienten mit prädisponierenden Begleiterkrankungen für Infektionen erwogen wird.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können die Beteiligung innerer Organe umfassen, wie z.B. Hepatitis, Nephritis, Myokarditis, Mononukleose-ähnliches Syndrom (z.B. Pseudomononukleose), hämatologische Anomalitäten (einschließlich hämatophagischer Histiozytose) und/oder Pneumonitis einschließlich eosinophiler Infiltrationen.

Bei Patienten, die verschiedene Medikamente einschließlich Sulfasalazin eingenommen hatten, wurden schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Es ist zu beachten, dass frühe Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion wie z.B. Fieber oder Lymphadenopathie auftreten können, auch wenn kein Ausschlag erkennbar ist. Sollten solche Anzeichen oder Symptome auftreten, sollte der Patient sofort untersucht werden. Wenn keine andere Ätiologie für diese Anzeichen oder Symptome gefunden wird, sollte Sulfasalazin abgesetzt werden.

Über lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde beim Einsatz von Sulfasalazin berichtet.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von exfoliativer Dermatitis, SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Wenn Symptome oder Anzeichen für eine exfoliative Dermatitis, SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) vorhanden sind, ist die Behandlung mit Sulfasalazin abzubrechen.

Die besten Behandlungserfolge von exfoliativer Dermatitis, SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Wenn der Patient während der Einnahme von Sulfasalazin eine exfoliative Dermatitis, SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Sulfasalazin **zu keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und Erythema exsudativum multiforme in der Anamnese.

Ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzial-Leukozytenzahl und Leberfunktionstests, sollte vor Beginn der Behandlung mit Sulfasalazin und dann alle 2 Wochen während der ersten 3 Therapiemonate durchgeführt werden. In den nächsten 3 Therapiemonaten sollten die gleichen Kontrollen einmal monatlich erfolgen und danach alle 3 Monate und sofern klinisch angezeigt. Kontrollen der Nierenfunktion (inkl. Urinalysen) sollten bei allen Patienten bei Behandlungsbeginn und zumindest monatlich während der ersten 3 Monate der Behandlung erfolgen. Danach sollte die weitere Überwachung nach klinischem Bedarf erfolgen.

Treten während einer Therapie mit Sulfasalazin Symptome wie Halsschmerzen, Fieber, Blässe, Purpura oder Gelbsucht auf, kann dies auf eine Myelosuppression, Hämolyse oder Hepatotoxizität hinweisen. In diesen Fällen ist die Sulfasalazin-Therapie bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Blutuntersuchungen abzubrechen. **Siehe Abschnitt 4.4 „Auswirkung auf Laboruntersuchungen“.**

Veränderungen im Blutbild wie z.B. Makrozytose und Panzytopenie, die auf einem Folsäuremangel beruhen (siehe Abschnitt 4.6), können durch Verabreichung von Fol- oder Folsäure (Leukoverin) behandelt werden.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung oder Blutdyskrasie sollte Sulfasalazin nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden.

Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6-PDH) ist besonders sorgfältig auf Zeichen einer hämolytischen Anämie zu achten.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Allergieneigung oder Bronchialasthma.

Wenn schwerwiegende toxische oder allergische Reaktionen auftreten, sollte Sulfasalazin sofort abgesetzt werden.

Da Sulfasalazin die Harnkristallisation und Nierensteinbildung fördert, ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung zu achten.

Die Anwendung von Sulfasalazin bei Kindern mit polyartikulär-systemischer juveniler Arthritis (Still-Syndrom) kann Reaktionen wie bei Serumkrankheit hervorrufen und wird daher nicht empfohlen.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Es wurden mehrere Berichte über eine mögliche Beeinträchtigung von Normetanephrin-Messungen im Urin mittels Flüssigkeitschromatographie bekannt, die zu einem falsch-positiven Ergebnis führte, wenn Patienten Sulfasalazin oder seinem Metabolit Mesalamin/Mesalazin ausgesetzt waren.

Sulfasalazin oder seine Metaboliten können Auswirkungen auf die UV-Absorption, insbesondere bei 340 nm, haben und bestimmte Laboruntersuchungen beeinträchtigen, bei denen NAD(H) oder NADP(H) zur Messung der UV-Absorption im Bereich dieser Wellenlänge eingesetzt werden. Beispiele für solche Tests können auch die Nachweisverfahren für Harnstoff, Ammoniak, LDH, α -HBDH und Glukose sein. Es ist möglich, dass Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinkinase (Muskel/Gehirn) (CK-MB), Glutamatdehydrogenase (GLDH) oder Thyroxin bei einer hochdosierten Behandlung mit Sulfasalazin ebenfalls beeinflusst werden. Bitte halten Sie Rücksprache mit dem Prüflabor über die verwendete Methodik. Bei Patienten, die Sulfasalazin erhalten, ist bei der Interpretation dieser Laborergebnisse Vorsicht geboten. Die Ergebnisse sollten in Verbindung mit klinischen Befunden interpretiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Salazopyrin kann die Resorption von Folsäure vermindern.

Gleichzeitige Gabe von Eisen(2)sulfat-Präparaten, Cholestyramin, p-Aminobenzoessäurederivate, z.B. Procain, und möglicherweise Antibiotika vermindert die Wirksamkeit von Sulfasalazin.

Gleichzeitige Gabe von oral verabreichtem Sulfasalazin reduziert die Resorption von Digoxin auf therapeutisch unwirksame Serum-Konzentrationen.

Gleichzeitige Gabe von Hexamethylentetramin (Methenamin) kann zu Kristallurie führen. Probenecid kann die Elimination des Sulfasalazins reduzieren.

Die Wirkung von Antikoagulantien, oralen Hypoglykämika vom Sulfonamidtyp, Thiopental, Phenylbutazon und Phenytoin sowie die Toxizität von Methotrexat kann durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung verstärkt werden.

Da Sulfasalazin die Thiopurin Methyltransferase (TPMT) hemmt, kann die gleichzeitige Gabe von oral verabreichtem Sulfasalazin und Thiopurin 6-Mercaptopurin bzw. dessen Derivat Azathioprin Knochenmarksuppression oder Leukopenie verursachen.

Die gleichzeitige Verabreichung von oral verabreichtem Sulfasalazin und Methotrexat an Patienten mit rheumatoider Arthritis veränderte zwar nicht die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen, jedoch wurde eine erhöhte Inzidenzrate von gastrointestinalen Nebenwirkungen, hauptsächlich Übelkeit, beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsversuche bei Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigung der Feten. Oral verabreichtes Sulfasalazin hemmt die Absorption und den Metabolismus von Folsäure und kann Folsäuremangel auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über Säuglinge mit Neuralrohrdefekten, deren Mütter während der Schwangerschaft Sulfasalazin erhalten hatten, auch wenn die Rolle von Sulfasalazin bei diesen Defekten bisher nicht belegt ist. Da jedoch eine fetusschädigende Wirkung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sollte Sulfasalazin während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Sulfasalazin und Sulfapyridin werden in geringen Konzentrationen in der Muttermilch festgestellt. Es ist daher Vorsicht geboten, insbesondere beim Stillen von frühgeborenen Kindern und solchen mit einem Mangel an G-6-PDH. Es liegen Berichte über Blutstuhl oder Durchfall bei Kleinkindern vor, die von mit Sulfasalazin behandelten Müttern gestillt wurden. In Fällen, in denen auch über den Ausgang solcher Ereignisse berichtet wurde, gingen Blutstuhl und Durchfall bei den Kindern nach Absetzen von Sulfasalazin bei der Mutter zurück. Sulfasalazin sollte stillenden Müttern daher mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte eine Schwangerschaft in der Phase der Remission geplant werden. Ein Absetzen während der Schwangerschaft und Stillzeit ist wegen eines möglichen Rezidivs und der damit verbundenen Belastung für Mutter und Ungeborenes nicht ratsam.

Fertilität

Sulfasalazin kann bei Männern Oligospermie und Infertilität verursachen. Bei Kinderwunsch empfiehlt es sich, Sulfasalazin vorübergehend abzusetzen. Gewöhnlich bilden sich diese Effekte innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach dem Absetzen wieder zurück. Die Libido wird nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sulfasalazin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Kopfschmerzen, Erytheme, Pruritus, Temperaturanstieg. Die Nebenwirkungen können oft durch Dosisreduktion gemildert oder vermieden werden.

Viele der unter Sulfasalazin beobachteten Nebenwirkungen können auch Symptome der Grundkrankheit sein.

Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen, wie z.B. hämatologischen oder hepatischen Schäden, ist eine Dosisreduktion nicht angebracht, die Therapie sollte abgebrochen werden.

Im Einzelnen wurden folgende, sowohl dosisabhängige als auch vermutlich nicht dosisabhängige Nebenwirkungen von Sulfasalazin, nach Organsystemen geordnet, berichtet.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt aseptische Meningitis, pseudomembranöse Colitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig Leukopenie

Gelegentlich Thrombozytopenie[†]

Nicht bekannt aplastische Anämie, hämolytische Anämie, megaloblastische Anämie, Hypogammaglobulinämie, Hypoprothrombinämie, Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie, Makrozytose, Agranulozytose, Panzytopenie, Retikulozytose, Bildung von Heinz-Körpern, Neutropenie, Eosinophilie, Abfall der Immunglobuline, Lymphadenopathie, Morbus Raynaud, Polyarteriitis nodosa, myelodysplastisches Syndrom, Pseudomononukleose^{*†}

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt Anaphylaxie^{*}, Serumkrankheit

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt Schilddrüsenfunktionsstörung (Struma)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitverlust

Nicht bekannt Folsäuremangel^{*†}

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich Depression

Nicht bekannt Psychosen, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Polyneuritis, Anosmie, Müdigkeit, Ataxie, Parästhesie, vereinzelt Querschnittsmyelitis, vorübergehende Hinterstrangschädigung, Hemiparesen

Augenerkrankungen

Nicht bekannt Sehstörungen, Infektion der Sklera und Konjunktiva, Iridozyklitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig Tinnitus

Nicht bekannt Hörstörungen

Herzerkrankungen

Nicht bekannt Myokarditis^{*†}, Perikarditis, Zyanose

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt Blässe**†

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Husten
Gelegentlich Dyspnoe
Nicht bekannt fibrosierende Alveolitis, interstitielle Lungenkrankheit*, Asthma, Tracheolaryngitis mit Bronchospasmus, eosinophile Infiltration (eosinophile Pneumonie), Schmerzen im Oropharynx**†

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Magenschmerzen, Übelkeit
Häufig Bauchschmerzen, Diarrhoe*, Erbrechen*
Nicht bekannt Verschlechterung von Colitis ulcera*, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich Ikterus**†
Nicht bekannt Leberversagen*, fulminante Hepatitis*, Hepatitis†, cholestatische Hepatitis*, Cholestase*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Purpura*, Pruritus
Gelegentlich Alopezie, Urtikaria
Sehr selten schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson Syndrom (SJS)† und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)† wurde berichtet
Nicht bekannt Erythem, Exanthem, exfoliative Dermatitis†, Lichen planus, Photosensitivität, DRESS-Syndrom (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)**†, toxische Pustuloderma, Mundulcera, petechiale Blutungen, Angioödem*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig Arthralgie
Nicht bekannt systemischer Lupus erythematoses, Sjögren Syndrom, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Proteinurie
Nicht bekannt Kristallurie†, Hämaturie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Nephrolithiasis*, Ödeme, Gelborangefärbung des Urins

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt reversible Oligospermie†

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig Fieber†
Gelegentlich Facialödeme
Nicht bekannt Gelbfärbung der Haut und der Körperflüssigkeiten*, Gewichtsverlust

Untersuchungen

Gelegentlich Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt Autoimmunreaktion

* nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

† siehe Abschnitt 4.4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Sulfonamiden auch, sind die häufigsten Symptome einer Überdosierung Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko von schweren Toxizitätsreaktionen. Die Behandlung ist symptomatisch und sollte unterstützend sein, einschließlich Urinalkalinisation. Auf Anzeichen einer Methemoglobinämie oder Sulfahemoglobinämie sollte besonders geachtet und die Patienten im Bedarfsfall entsprechend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinal antiinflammatorische Mittel, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, ATC-Code: A07EC01

Sulfasalazin dient zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Sulfasalazin und seine Hauptmetaboliten haben antiinflammatorische, immunsuppressive und antibakterielle Wirkungen und zeigen eine große Affinität zum Bindegewebe.

Bei Magenunverträglichkeit kann Sulfasalazin in Form von magensaftresistent überzogenen Filmtabletten verordnet werden, deren Wirkstoff im Dünndarm freigesetzt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sulfasalazin wird im Dünndarm zu etwa 20% resorbiert. Die höchste Serumkonzentration wird nach 3-6 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit nach einer Einzeldosis beträgt 5,7, nach wiederholten Dosen 7,6 Stunden. Ein kleiner Teil der resorbierten Substanz wird mit dem Urin ausgeschieden, der Rest geht via Galle in den Dünndarm zurück (enterohepatischer Kreislauf).

Die Eiweißbindung beträgt mehr als 99%. Der größte Substanzanteil wird erst im Dickdarm durch die Kolonbakterien in Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten.

Sulfapyridin wird im Kolon resorbiert, in der Leber teilweise azetyliert und hydroxyliert sowie mit Glucuronsäure konjugiert. Der größte Teil des Sulfapyridins wird im Urin ausgeschieden. Nichtazetyliertes Sulfapyridin wird an Serumweiß gebunden und erreicht die höchsten Serumwerte nach 12 Stunden.

Insgesamt lassen sich innerhalb von 3 Tagen nach einer Einzelgabe von 2 g Sulfasalazin ungefähr 80% des Sulfapyridins unverändert oder metabolisiert im Urin nachweisen.

Patienten, die entsprechend ihrer genetischen Disposition langsam azetylieren, entwickeln höhere Serumkonzentrationen an freiem Sulfapyridin und neigen damit leichter zu Nebenwirkungen.

5-Aminosalicylsäure wird nur zu einem geringen Teil resorbiert. Der resorbierte Anteil wird schnell im Urin ausgeschieden, in erster Linie als Azetyl-5-Aminosalicylsäure. Der überwiegende Anteil (70-90%) wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Sulfasalazin ist sehr gering. Bei 6-monatigen Studien mit Hunden (250 mg und 500 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Geringe Auswirkungen auf das Hodenepithel wurden nur nach Verabreichung der hohen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei 6-monatigen Studien mit Ratten erzielt.

Studien mit Ratten zeigten eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Nach einer täglichen Gabe von 500 mg/kg Körpergewicht über einen bestimmten Zeitraum wurde die Arzneimittelgabe 10 Tage unterbrochen (neuer spermiogenetischer Zyklus). Die Fertilität und allgemeine Zeugungskraft normalisierten sich danach wieder.

Die für Sulfasalazin verfügbaren Ergebnisse aus *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien sind nicht eindeutig.

In 2-jährigen oralen Karzinogenitätsstudien wurde eine erhöhte Inzidenz von Blasen- und Nieren-Übergangszell-Papillomen bzw. von hepatozellulären Adenomen/Karzinomen bei Ratten bzw. Mäusen nach einer Behandlung mit Sulfasalazin beobachtet. Die zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

Teratologische Studien mit Ratten zeigten nach oraler Gabe von 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag keinerlei unerwünschte Wirkungen. Die jeweils unschädliche Dosis bei Tests bezüglich einer Wirkung auf die prä- und postnatale Entwicklung betrug 200 mg/kg Körpergewicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, vorverkleisterte Stärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 Tabletten in einer Polyethylen-Kunststoffdose mit Polypropylen-Schraubverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-08860

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Januar 1956
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juni 2016

10. STAND DER INFORMATION

11/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig