SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SALAZOPYRINE EC 500 mg maagsapresistente tabletten
Sulfasalazine

2. KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING

SALAZOPYRINE EC maagsapresistente tabletten zijn geel-oranje, ovale, convexe, enterisch-omhulde tabletten, gemarkeerd met 'KPh' aan de ene kant en de productcode '102' aan de andere kant.

Werkzaam bestanddeel: sulfasalazine.
SALAZOPYRINE EC maagsapresistente tabletten bevatten 500 mg sulfasalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Chronische inflammatoire aandoeningen van het intestinum bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar.
  SALAZOPYRINE EC wordt aangewend bij de behandeling van rectocolitis ulcerosa. De uiteindelijke symptomatische behandeling berust hoofdzakelijk in het handhaven van de remissietoestand. Sulfasalazine is actief bij de behandeling van de ziekte van Crohn en meer in het bijzonder wanneer het colon aangetast is.

  Voorgesteld voor de behandeling van sommige patiënten aangetast door een chronische inflammatoire aandoening van het intestinum, welke geen enkel merkbaar gastroenterologisch symptoom vertoont, maar waarbij de ziekte zich uit door reumatologische, hoofdzakelijk asymmetrische, symptomen.

- Reumatoïde artritis bij volwassenen.
  SALAZOPYRINE EC wordt aangewend bij reumatoïde artritis, gekenmerkt door aanhoudende symmetrische reumatische verschijnselen, van een of meerdere gewrichtstypen, vergezeld van ochtendstijfheid en door extraarticulaire verschijnselen en welke kunnen leiden tot misvormende of destructieve letsels.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Chronische inflammatoire aandoeningen van het intestinum

Volwassenen: 75 mg/kg/dag
2 tot 6 g daags (4 tot 12 tabletten verdeeld over verscheidene innamen gedurende de dag tijdens de maaltijden).

Pediatrische patiënten
Kinderen ouder dan 8 jaar: 75 mg/kg/dag
Kinderen tussen 6 en 8 jaar: 50 mg/kg/dag

Onderhoudsbehandeling
Volwassenen: 2 g (tot 3 g) daags (2 tabletten 2 tot 3 maal daags tijdens de maaltijden)
Kinderen ouder dan 6 jaar: 20 tot 30 mg/kg/dag verdeeld over 3 tot 6 innamen.

- Reumatoïde artritis

Volwassenen: 2 g (tot 3 g) daags (2 tabletten 2 tot 3 maal per dag tijdens de maaltijden).

- De tabletten mogen niet verbrijzeld of verdeeld worden.

- Bij het starten van de behandeling kan de posologie zoals volgt ingesteld worden:

	1ste week	2de week	3de week	4de week
‘s morgens	-	1 tablet	1 tablet	2 tabletten
‘s avonds	1 tablet	1 tablet	2 tabletten	2 tabletten

Het therapeutisch effect wordt ten vroegste 4 tot 10 weken na het van start gaan van de behandeling waargenomen.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Sulfasalazine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor sulfasalazine, zijn metabolieten, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en alsook voor sulfonamiden of salicylaten.
- Sulfasalazine is gecontra-indiceerd bij patiënten met acute intermittente porfyrie en porphyrie variegata.
- Kinderen onder de 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Ernstige infecties die verband houden met myelosuppressie, waaronder sepsis en pneumonie, zijn gemeld. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met sulfasalazine moeten nauwgezet worden gecontroleerd. De toediening van sulfasalazine moet worden gestaakt als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het overwegen van het gebruik van sulfasalazine bij patiënten met een voorgeschiedenis van herhaalde of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die patiënten kunnen predisponeren voor infecties.

- Een volledige analyse van het bloedbeeld, inclusief een differentiële leukocytentelling en leverfunctietesten, dient uitgevoerd te worden alvorens gestart wordt met sulfasalazine en iedere twee weken gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Gedurende de volgende drie maanden dienen dezelfde onderzoeken iedere maand uitgevoerd te worden en daarna eens per iedere drie maanden en indien klinisch noodzakelijk. Onderzoek naar de nierfunctie (inclusief een analyse van de urine) dient bij alle patiënten initieel en ten minste maandelijks gedurende de eerste drie maanden van de behandeling uitgevoerd te worden. Daarna dient de patiënt bij klachten altijd medisch gecontroleerd te worden. De aanwezigheid van klinische tekenen zoals keelpijn, koorts, bleekheid (pallor), purpura of geelzucht gedurende de behandeling met sulfasalazine kan wijzen op myelosuppressie, hemolyse of levertoxiciteit. Onderbreek in dit geval de behandeling met sulfasalazine tot de bloedresultaten bekend zijn (Zie “Interferentie met laboratoriumonderzoek”).

- Sulfasalazine mag niet toegediend worden aan patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie of met een verstoord bloedbeeld, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

- Sulfasalazine dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met een ernstige allergie of bronchiaal astma.

- Bij ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen inwendige organen betrokken raken, zoals hepatitis, nefritis, myocarditis, mononucleosis-achtig syndroom (d.w.z. pseudomononucleosis), hematologische afwijkingen (inclusief hematofagische histiocytose) en/of pneumonitis inclusief eosinofiele infiltratie.

- Ernstige, levensbedreigende, systemische overgevoeligheidsreacties, zoals geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) werden gemeld bij patiënten die diverse geneesmiddelen, waaronder sulfasalazine, innamen. Er dient benadrukt te worden dat vroegtijdige verschijnselen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, ook aanwezig kunnen zijn, zelfs als er geen huiduitslag zichtbaar is. Als dergelijke tekenen of symptomen aanwezig zijn, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht. Het gebruik van sulfasalazine moet worden stopgezet als er geen alternatieve etiologie voor de tekenen of symptomen kan worden vastgesteld.

- Levensbedreigende huidreacties, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) werden gemeld tijdens het gebruik van sulfasalazine. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de verschijnselen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd worden op huidreacties. Het risico op optreden van SJS of TEN is het grootste tijdens de eerste weken van de behandeling. Indien symptomen of verschijnselen van SJS of TEN aanwezig zijn (bijv. progressieve huiduitslag, vaak geassocieerd met blaren of slijmvliesletsels) moet de sulfasalazine behandeling gestopt worden. De beste behandelingsresultaten voor SJS en TEN worden bereikt met een vroege diagnose en een onmiddellijke staking van elk verdacht geneesmiddel. Een vroegtijdige stopzetting gaat gepaard met een betere prognose. Als een patiënt ooit SJS of TEN gekregen heeft tijdens een behandeling met sulfasalazine, mag het bij deze patiënt nooit opnieuw gebruikt worden.

- Zoals bij andere sulfonamiden moet bij patiënten met een glucose-6-fosfaat dehydrogenasetekort nauwgezet toegezien worden op tekenen van hemolytische anemie.

- Aangezien sulfasalazine kristalurie en niersteenvorming kan veroorzaken moet een voldoende inname van vocht aangehouden worden gedurende de behandeling.

- Oraal toegediend sulfasalazine inhibeert de absorptie en het metabolisme van foliumzuur en kan een foliumzuurtekort veroorzaken (zie rubriek 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”). Veranderingen van het bloedbeeld (bijvoorbeeld macrocytose en pancytopenie) te wijten aan foliumzuurtekort kunnen genormaliseerd worden door toediening van foliumzuur of folinezuur (leucovorin).

- Oligospermie en onvruchtbaarheid kunnen optreden bij mannen die behandeld worden met sulfasalazine. Na het staken van de behandeling herstelt zich dit binnen de 2 à 3 maanden.

<u>Interferentie met laboratoriumonderzoek</u>
Verscheidene meldingen van mogelijke interferentie met metingen door middel van vloeistofchromatografie van normetanefrine in urine die een vals-positief testresultaat veroorzaken, zijn gemeld bij patiënten blootgesteld aan sulfasalazine of de metabolieten daarvan: mesalamine/mesalazine.

Sulfasalazine of de metabolieten ervan kunnen de ultraviolette absorptie verstoren, met name bij 340 nm, en kunnen interferentie veroorzaken met bepaalde laboratoriumtests waarbij NAD(H) of NADP(H) wordt gebruikt om ultraviolette absorptie rond die golflengte te meten. Voorbeelden van dergelijke tests zijn ureum, ammonia, LDH, α-HBDH en glucose. Het is mogelijk dat alanineaminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), creatinekinase-spier/hersenen (CK-MB), glutamaatdehydrogenase (GLDH) of thyroxine ook interferentie vertonen wanneer sulfasalazine in hoge doses wordt toegediend. Overleg met het testlaboratorium in verband met de gebruikte methodologie. Bij patiënten die sulfasalazine toegediend krijgen is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van deze laboratoriumresultaten. De resultaten moeten in samenhang met klinische bevindingen worden beoordeeld.

<u>Pediatrische patiënten</u>
Gebruik bij kinderen met systemische juveniele reumatoïde artritis kan leiden tot een serumziekte-achtige reactie; daarom wordt sulfasalazine niet aanbevolen bij deze patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gewenste interacties:
Bij reumatoïde artritis is een begeleidende behandeling met analgetica of anti-inflammatoire geneesmiddelen aangeraden, tenminste tot de eigenlijke effecten van SALAZOPYRINE EC op de ziekte worden waargenomen.

Ongewenste interacties:
– De absorptie van foliumzuur en digoxine wordt verminderd, met niet-therapeutische serumspiegels als gevolg, bij gelijktijdige toediening met oraal sulfasalazine.
– Leukopenie en mercaptopurine-geïnduceerde beenmergdepressie, ten gevolge van een inhibitie van thiopurine methyltransferase door sulfasalazine, kan optreden wanneer thiopurine-6- mercaptopurine of zijn prodrug, azathioprine, samen met oraal sulfasalazine wordt gebruikt.

Gelijktijdige orale toediening van sulfasalazine en methotrexaat aan patiënten met reumatoïde artritis wijzigde de farmacokinetische dispositie niet. Er werd echter wel een verhoogde incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk nausea, gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn weinig of geen gegevens (minder dan 300 zwangerschappen) over het gebruik van sulfasalazine bij zwangere vrouwen. Reproductiestudies uitgevoerd bij dieren wijzen niet op een risico voor de foetus (zie rubriek 5.3 « Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek »).

Indien noodzakelijk, kan het gebruik van sulfasalazine tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Er zijn meldingen van baby's die met neuraalbuisdefecten werden geboren bij moeders die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan sulfasalazine, hoewel de rol van sulfasalazine bij deze defecten niet is vastgesteld. Omdat de mogelijkheid van letsel niet volledig uitgesloten kan worden, zal sulfasalazine tijdens de zwangerschap slechts gebruikt worden als het duidelijk nodig is.

Oraal sulfasalazine remt de absorptie en de metabolisatie van foliumzuur en kan een tekort aan foliumzuur veroorzaken. Het is raadzaam om foliumzuur toe te dienen. De dosering van foliumzuur supplementen is 2 mg per dag voor zwangere vrouwen die sulfasalazine nemen (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Borstvoeding
Sulfasalazine en zijn sulfapyridine metaboliet worden uitgescheiden in de moedermelk en effecten zijn aangetoond bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding van behandelde vrouwen kregen.

Een besluit moet worden genomen om ofwel de borstvoeding te staken, ofwel de SALAZOPYRINE EC therapie te staken/vermijden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Sulfasalazine en sulfapyridine worden in kleine hoeveelheden teruggevonden in de moedermelk en in het serum van de pasgeborenen. Bij voldragen baby’s zijn de concentraties van sulfapyridine duidelijk lager dan de concentraties die nodig zijn om bilirubine van zijn albumineplaatsen te verdringen. Er zijn geen gegevens bij premature baby’s en bij pasgeborenen met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie.
Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van sulfasalazine tijdens de borstvoeding, in het bijzonder bij prematuren of bij een tekort aan glucose-6-fosfaat dehydrogenase bij de zuigeling.
Er zijn meldingen van bloederige stoelgang en diarree bij zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die behandeld werden met sulfasalazine. In de gevallen waarvan de uitkomst werd gemeld, verdwenen de bloederige stoelgang en diarree bij de zuigeling na stopzetting van de sulfasalazine behandeling bij de moeder.

Vruchtbaarheid
Infertiliteit kan optreden bij mannen die met sulfasalazine worden behandeld. Dit effect blijkt reversibel en verdwijnt binnen 2 tot 3 maanden na stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van sulfasalazine op het vermogen om te rijden of machines te bedienen werd niet systematisch geëvalueerd.

4.8 Bijwerkingen

Voor iedere, individueel beschouwde patiënt, is het moeilijk om uit te maken of het om bijwerkingen gaat, dan wel om primaire of secondaire symptomen van de ziekte.

Het merendeel van de bijwerkingen is dosisgebonden en reversibel. Ongeveer 75% van de bijwerkingen treden op binnen de 3 maanden na het opstarten van de therapie, en ongeveer 90% binnen de 6 maanden.

De bijwerkingen worden in onderstaande tabel geclassificeerd op grond van systeem/orgaanklasse en frequentie:
zeer vaak ≥ 1/10
vaak ≥ 1/100, < 1/10
soms ≥ 1/1.000, < 1/100
zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000
zeer zelden < 1/10.000
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	aseptische meningitis, pseudomembraneuse colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	leukopenie
	Soms	trombocytopenie†
	Niet bekend	agranulocytose, aplastische anemie, pseudomononucleosis*†, hemolytische anemie, macrocytose, megaloblastische anemie, pancytopenie†
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheidssyndroom (koorts, rash, hepatitis, nefritis, lymfadenopathie), serumziekte, anafylaxie*
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Vaak	verlies van eetlust
	Niet bekend	foliumzuurdeficiëntie *†
Psychische stoornissen	Soms	depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, smaakafwijkingen
	Niet bekend	encefalopathie, perifere neuropathie, reukafwijkingen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	tinnitus
Hartaandoeningen	Niet bekend	myocarditis*†, cyanose, pericarditis
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	pallor*†
Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	hoest
	Soms	dyspnoe
	Niet bekend	eosinofiele infiltratie, fibrose alveolitis, interstitiële longziekte*, orofaryngeale pijn *†
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	maaglast, nausea
	Vaak	abdominale pijn, braken, diarree
	Niet bekend	verergering van colitis ulcerosa, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	geelzucht *†
	Niet bekend	leverinsufficiëntie*, fulminerende hepatitis*, hepatitis†, cholestatische hepatitis *, cholestasis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	purpura*†, pruritus

	Soms	alopecia, urticaria
	Zeer Zelden	toxische epidermale necrolyse (TEN – syndroom van Lyell)†, syndroom van Stevens-Johnson†,
	Niet bekend	erythema, exanthema, exfoliative dermatitis†, lichen planus, fotosensibiliteit, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)†, toxisch pustuloderma, angioneurotisch oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	artralgie
	Niet bekend	systemische lupus erythematosus, syndroom van Sjögren, SLE (= Systemic Erythematosus-like syndrome)
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	proteïnurie
	Niet bekend	kristalurie†, hematurie, nefrolithiase*, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	reversibele oligospermie†, onvruchtbaarheid bij de man
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	koorts†
	Soms	gezichtsoedeem
	Niet bekend	gele verkleuring van huid en lichaamsvochten*
Onderzoeken	Soms	verhoging van de leverenzymen
	Niet bekend	inductie van auto-antilichamen
* Na het op de markt brengen geïdentificeerd ADR † Zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik”		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen: de symptomen komen overeen met die van de sulfonamiden. De meest waarschijnlijke symptomen zijn nausea en braken. Een overdosis sulfasalazine veroorzaakt over het algemeen geen ernstige intoxicatie, behalve bij patiënten met een verstoorde nierfunctie.

Behandeling: de maag ledigen in een vroeg stadium, grote hoeveelheden vocht IV toedienen om de diurese op gang te houden, alkalinizeren door toediening van IV natriumbicarbonaat. Het risico op oligurie en anurie moet in acht genomen worden. Dialyse is aangewezen indien anurie optreedt. Wanneer zich methemoglobinemie (cyanose) voordoet, 1-2 mg/kg lichaamsgewicht methyleenblauw traag IV toedienen. Anders symptomatologische behandeling. Mogelijks uitwisselingstransfusie als er zich een ernstige sulfhemoglobinemie voordoet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Sulfasalazine is een azoverbinding van 5-aminosalicylzuur en sulfapyridine.

Farmacotherapeutische categorie: aminosalicylzuur en soortgelijke stoffen, ATC-code: A07EC01

- Bij de chronische inflammatoire aandoeningen van de darm blijken de effecten van SALAZOPYRINE EC van anti-inflammatoire, immunosuppressieve en/of bacteriostatische aard te zijn. De anti-inflammatoire effecten zouden de acute symptomen verlichten van diarree, darmontsteking, ontstekingsoedeem, alsmede van hemorragieën. De immunosuppressieve effecten zouden verantwoordelijk zijn voor het gunstig resultaat bij de profylaxe tegen recidieven.

- Bij reumatoïde artritis, waarvan de etiologie grotendeels nog onverklaard is, oefent SALAZOPYRINE EC, naast andere een immunosuppressief effect uit en vertoont het een specifieke affiniteit voor het bindweefsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Sulfasalazine wordt voor een gedeelte ter hoogte van de dunne darm geabsorbeerd (ongeveer 20%), welk nadien, langs de enterohepatische cyclus om, met de gal in het darmkanaal wordt uitgescheiden.
Een meetbare sulfasalazinebloedspiegel wordt 6 uur na de inname bereikt. De gemiddelde serumhalveringstijd van een éénmalige dosis bedraagt 6 uur, bij herhaalde toediening 8 uur.

Distributie
De proteïnenbinding bedraagt ongeveer 99%.

Biotransformatie
Door de in het colon aanwezige bacteriën wordt sulfasalazine gesplitst in sulfapyridine en 5-aminosalicylzuur.

Sulfapyridine wordt snel geabsorbeerd, in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd (acetylatie, hydroxylatie en/of conjugatie met glucuronzuur) en tenslotte in de urine uitgescheiden.

Het niet-geacetyleerd sulfapyridine is gedeeltelijk aan de serumproteïnen gebonden en bereikt een maximale bloedspiegel binnen de 12 uur. De serumwaarden zijn drie dagen na het stoppen van de inname niet meer meetbaar. De graad van acetylatie wordt bepaald door genetische factoren. "Trage acetylerings"-patiënten hebben een hogere niet-gebonden sulfapyridineserumspiegel dan "snelle acetylerings"-patiënten.

Het merendeel van het 5-aminosalicylzuur wordt onveranderd met de faeces uitgescheiden.
Het door de dikke darm geabsorbeerde gedeelte wordt gemetaboliseerd naar acetyl-5-aminosalicylzuur en tenslotte met de urine uitgescheiden.

Eliminatie
Een klein percentage van de toegediende dosis wordt onder een niet-gemetaboliseerde vorm in de urine uitgescheiden.
De serumconcentratie is verwaarloosbaar twee dagen na de inname.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese
In de studies naar oncogenese die werden uitgevoerd bij ratten en muizen, ging de toediening van sulfasalazine gedurende 2 jaar gepaard met de exacerbatie van transitionele papillomen van de blaas bij de mannelijke ratten, maar niet bij de vrouwelijke ratten, noch bij de muizen. Een transitioneel papilloom van de nier werd waargenomen bij de vrouwelijke ratten (4%), maar niet bij de mannelijke ratten, noch bij de muizen. De verhoogde frequentie van neoplasmata bij de ratten ging ook gepaard met een verhoogde vorming van nierstenen en een hyperplasie van het overgangsepitheel. De betekenis voor de mens van deze soortgebonden observatie is niet gekend.

Mutagenese
Sulfasalazine is niet mutageen gebleken tijdens de test van Ames (bacteriële omgekeerde-mutatietest), noch in de test van het cellulaire lymfoom op het HGPRT-gen bij muizen L51784. Onduidelijke resultaten van mutagenese werden waargenomen bij de microkerntest uitgevoerd op het ruggenmerg van muizen en ratten en op de perifere erytrocyten van muizen, evenals tijdens de zusterchromatiden-uitwisselingstest.

Teratologie en vruchtbaarheidsproblemen
Reproductiestudies bij ratten en konijnen hebben geen letsels bij de foetus aan het licht gebracht in niet-toxische dosissen voor de moeder. Een lager foetusgewicht, een hogere frequentie van post-implantatieverliezen, een vertraagde ossificatie en een lagere overleving en postnatale groei werden vastgesteld in toxische dosissen voor de moeder. Effecten werden vastgesteld op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten, die verdwenen na een recuperatieperiode van 10 weken. Geen enkel effect werd vastgesteld op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvidon, siliciumdioxide, magnesiumstearaat, maïszetmeel, celluloseacetoftalaat, propyleenglycol, witte bijenwas, carnaubawas, glycerolmonostearaat, macrogol 20000, talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen beschikbare gegevens.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Bewaren bij kamertemperatuur (15 tot 25°C)
- Bewaren ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 en 300 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE052202

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 1970

Datum van laatste verlenging: 08 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025
BEL 25A02