

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Filmtablette.
Weiße, ovale überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen.

Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis bei Kindern ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und/oder lokale Glucocorticoid-Injektionen angesprochen haben.

Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Kindern ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben.

Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Aktive rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen**

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, sollte Sulfasalazin medac täglich eingenommen werden, initial in kleinen Dosen, und stufenweise (z. B. wöchentlich) auf die optimale Dosis erhöht werden:

Siehe Tabelle

Bei Patienten, die nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit 2 x 2 Tabletten täglich ansprechen, kann die Dosis auf 3 x 2 Tabletten erhöht werden. Eine Dosis von 4.000 mg Sulfasalazin sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche (Alter \geq 6 Jahre)

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 50 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei gleich große Dosen. Die tägliche Höchstdosis sollte 2 g nicht überschreiten. Um mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten zu vermindern, sollte die Behandlung mit einem Viertel bis einem Drittel der geplanten Erhaltungsdosis beginnen. Die Dosis sollte wöchentlich erhöht werden, bis nach vier Wochen die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Erfahrungsgemäß setzt die klinische Wirksamkeit innerhalb von 1–3 Monaten ein. Eine zusätzliche Therapie mit Schmerzmitteln oder entzündungshemmenden Arzneimitteln wird zumindest bis zum Wirkungseintritt von Sulfasalazin medac empfohlen.

Woche	1	2	3	4 ¹⁾
Morgens	–	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)
Abends	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)

¹⁾ und jede darauffolgende Woche

Die Therapie sowie zusätzliche Behandlungen erfolgen unter medizinischer Aufsicht. Im Allgemeinen wird Sulfasalazin zur Langzeittherapie eingesetzt. Bei zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit kann es über Jahre eingenommen werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit unzerkaut mit viel Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, seine Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden oder Salicylaten
- Erythema exsudativum multiforme, bestehend oder in der Vorgeschichte
- Porphyrie
- Bestehende Störungen des Blutbildes wie Leukopenie oder Thrombozytopenie
- Ileus
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz
- Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (es kann eine hämolytische Anämie auftreten)
- Gleichzeitige Behandlung mit Methenamin
- Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungNatrium:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Sulfasalazin medac sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle angewendet werden.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und Toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin medac berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist während der ersten Behandlungswochen am höchsten.

Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Sulfasalazin medac beendet werden.

Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin medac darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Sulfasalazin medac behandelt werden.

Kontrollen

Vor und während der Behandlung mit Sulfasalazin medac sollten das Blutbild einschließlich Thrombozyten und Differentialblutbild sowie Leber- (AP, SGPT) und Nierenfunktion (Kreatinin und Urinstatus) regelmäßig kontrolliert werden. In den ersten 3 Monaten der Therapie werden vierzehntägige Kontrollen, vom 4. bis 6. Monat monatliche und anschließend vierteljährliche Kontrollen empfohlen oder beim Auftreten von Nebenwirkungen.

Klinische Symptome wie Halsschmerzen, Fieber, Blässe, Purpura oder Gelbsucht während der Behandlung können Zeichen von Myelosuppression, Hämolyse oder Hepatotoxizität sein. Die Ursachen sollten mittels Blutbildkontrolle abgeklärt und die Behandlung mit Sulfasalazin bis zum Ergebnis unterbrochen werden. **Siehe Abschnitt 4.4 „Auswirkung auf Laboruntersuchungen“.**

Wie andere Sulfonamide auch kann Sulfasalazin bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) eine Hämolyse verursachen (siehe Abschnitt 4.3).

Oral verabreichtes Sulfasalazin hemmt die Absorption und den Metabolismus von Folsäure und kann Folsäuremangel auslösen, was zu schwerwiegenden Veränderungen im Blutbild wie z. B. Makrozytose und Panzytopenie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

Es wurde über Gelbfärbung der Haut und Körperflüssigkeiten berichtet, sowie über Verfärbung von weichen Kontaktlinsen (siehe Abschnitt 4.8).

Männliche Fertilität

Die Anwendung von Sulfasalazin kann bei Männern zu Oligospermie mit reversibel beeinträchtigter Fertilität führen. Durchschnittlich normalisiert sich die Spermienproduktion innerhalb von 2–3 Monaten nach Absetzen der Therapie. In keinem Fall kam es aufgrund der reversibel beeinträchtigten Fertilität zu Fehlbildungen.

Sulfasalazin medac sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Veranlagung) oder Asthma bronchiale neigen. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen sollten ebenfalls mit Vorsicht behandelt werden.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung oder Blutdyskrasie sollte Sulfasalazin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

N-Acetyltransferase-2 (NAT2)-Polymorphismus

Sulfasalazin wird im Dickdarm durch bakterielle Azoreduktase zu 5-Aminosalicylat (5-ASA) und Sulfapyridin (SP) metabolisiert. SP, das in hohem Maße mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wird, wird größtenteils aus dem Dickdarm resorbiert, in der Leber durch die N-Acetyltransferase-2 (NAT2) acetyliert und dann renal ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2).

NAT2 ist ein polymorphes Enzym und der Typ des Langsam-Acetylierers ist häufiger in der asiatischen Bevölkerung anzutreffen, die möglicherweise eine größere Anfälligkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen aufweist.

Der NAT2-Acetylierer-Status kann sich auf das Auftreten von Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sulfasalazin auswirken. Studien deuten darauf hin, dass NAT2-Langsam-Acetylierer ein erhöhtes Risiko für überwiegend dosisabhängige und anscheinend stärker ausfallende Nebenwirkungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu einem häufigeren Abbruch der Behandlung mit Sulfasalazin als bei Schnell- und Intermediär-Acetylierern führen. Im Falle schwerer Nebenwirkungen aufgrund eines NAT2-Langsam-Acetylierer-Status ist eine Dosisanpassung zu erwägen.

Die Bestimmung des Acetylierertyps ist ebenfalls sinnvoll, wenn mehrere gleichzeitig verabreichte Substanzen acetyliert werden müssen, sowie in Fällen, bei denen die rheumatoide Arthritis vom Sjögren-Syndrom und/oder anderen Overlap-Syndromen begleitet wird (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung sollte nur durch einen Facharzt eingeleitet und begleitet werden, der über ausreichend Erfahrung in der Diagnose und Behandlung rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter (JIA) verfügt.

Die Anwendung von Sulfasalazin bei Kindern mit manifestierter systemischer juveniler Arthritis kann ähnliche Reaktionen wie bei der Serumkrankheit hervorrufen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.1).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Mehrfach wurden mögliche Auswirkungen auf Messungen von Normetanephrin im Urin mittels Flüssigchromatografie bei Patienten berichtet, die Sulfasalazin oder seinen Metaboliten 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 -HDH 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

Bei Einnahme von Sulfasalazin mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen durch den Wirkstoff selbst oder aufgrund seiner Hauptmetabolite kommen. Die klinisch relevantesten pharmakokinetischen Wechselwirkungen entstehen bei gleichzeitiger Einnahme von Antibiotika, Eisen und Kalzium, Folsäure und Arzneimitteln mit starker Proteinbindung.

Aufnahme von Folsäure

Während der Therapie mit Sulfasalazin kann es zu verminderten Folsäurespiegeln kommen, vermutlich aufgrund einer Hemmung der Resorption. Dies kann zu einem Folsäuremangel führen oder einen bereits durch die Grunderkrankung oder eine Schwangerschaft verursachten Folsäuremangel verstärken.

Eisen

Sulfasalazin und Eisen bilden Chelate. Dies führt zu einer Resorptionshemmung von Sulfasalazin, nicht aber von Sulfapyridin.

Kalzium

Bei gleichzeitiger Kalziumglukonat-Therapie wurde beschrieben, dass Sulfasalazin verzögert resorbiert wurde.

Digoxin

In Einzelfällen wurde berichtet, dass bei Einnahme von Sulfasalazin die Aufnahme von Digoxin gehemmt wurde.

Antibiotika

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antibiotika (erwiesen für Ampicillin, Neomycin, Rifamycin, Ethambutol) kann die Wirkung von Sulfasalazin verringert werden. Grund hierfür ist die Hemmung des teilweise bakteriellen Abbaus aufgrund einer Schädigung der Darmflora.

Anionenaustauscher-Harze

Anionenaustauscher-Harze wie Colestipol oder Colestyramin binden sowohl Sulfasalazin als auch seine Metabolite im Darm.

Antikoagulantien

Der Abbau von oralen Antikoagulantien wie Phenprocoumon oder Dicumarol über die

Leber kann beeinträchtigt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme sind besondere Vorsicht und eine regelmäßige Überwachung des Gerinnungsstatus notwendig.

Arzneimittel mit Proteinbindung

Die gleichzeitige Einnahme von Methotrexat, Phenylbutazon, Sulfipyrazon oder anderen proteingebundenen Arzneimitteln kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

Myelotoxische Arzneimittel

Leukopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie können häufiger und intensiver auftreten. Deshalb muss eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Ciclosporin

Die kombinierte Anwendung kann zu verringerten Ciclosporinspiegeln führen. Ursache hierfür ist vermutlich die Induktion von Cytochrom P450. Eine Kontrolle und Anpassung der Dosierung kann notwendig sein.

Typhus-Lebendimpfstoff

Eine verringerte Immunreaktion nach Gabe von Typhus-Lebendimpfstoff ist möglich. Daher wird zwischen der Einnahme von Sulfasalazin und der Anwendung eines Typhus-Lebendimpfstoffs ein Abstand von mindestens 24 Stunden empfohlen.

Hepatotoxische Arzneimittel

Ist die gleichzeitige Einnahme von Sulfasalazin mit hepatotoxischen Arzneimitteln unvermeidbar, muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Azathioprin

Sulfasalazin hemmt Thiopurinmethyltransferase (TPMT), welche Azathioprin metabolisiert. Um eine erhöhte Myelotoxizität zu vermeiden, wird eine sorgfältige Kontrolle des Blutbilds empfohlen.

Methenamin

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Kristallurie dürfen Sulfasalazin und Methenamin nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sulfonylharnstoffe

Sulfasalazin kann die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf Nebenwirkungen von Sulfasalazin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/neugeborenen Kindes hin. Zum heutigen Zeitpunkt sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierstudien limitierten Umfangs weisen nicht auf schädigende Wirkungen bezüglich Schwangerschaft oder embryo-fötaler Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3). Sulfasalazin medac sollte schwangeren Frauen mit Vorsicht verschrieben werden, vor allem falls sie zum Langsam-Acetylierer-Phänotyp gehören.

Die Therapie mit Sulfasalazin kann zu Folsäuremangel führen oder einen Folsäuremangel, der durch die zugrundeliegende Krankheit oder Schwangerschaft bedingt

ist, verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Da Folsäuremangel zum Zeitpunkt der Konzeption oder im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohr-Defekte (z. B. Spina bifida) in Verbindung gebracht wurde, wird eine ergänzende Gabe von Folsäure während einer Sulfasalazin Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie im ersten Trimenon der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Sulfasalazin und seine Metabolite passieren die Plazenta und werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die Sulfasalazin-Plasmaspiegel des Fötus und des Neugeborenen entsprechen ungefähr der mütterlichen Plasmakonzentration. Die Konzentration von Sulfapyridin in der Muttermilch beträgt etwa 40% des mütterlichen Blutgehalts. Obwohl dies gewöhnlich nicht mit der Gefahr eines Kernikterus oder anderen Nebenwirkungen für den Säugling verbunden sein dürfte, können Probleme bei Mutter-Kind-Paaren mit herabgesetzter metabolischer Aktivität (Langsam-Acetylierer, Frühgeborene, Neugeborene mit Gelbsucht, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel) entstehen. Sulfasalazin medac sollte stillenden Müttern daher mit Vorsicht verschrieben werden.

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

Die Reaktionsfähigkeit einiger Patienten kann eingeschränkt sein. Patienten, die während einer Therapie mit Sulfasalazin unter Schwindelgefühl oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, sollten kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die aufgrund eingeschränkter Reaktionsfähigkeit gefährlich werden können.

4.8 Nebenwirkungen

Im Einzelfall kann es schwierig sein, Nebenwirkungen von den Krankheitssymptomen oder -komplikationen zu unterscheiden. Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Verringerung der Dosis gemildert werden.

Bei Langsam-Acetylierern kann der Spiegel des Arzneimittels erhöht sein. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird daher die Bestimmung des Acetyliererphänotyps empfohlen.

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen unterteilt werden.

Die erste Gruppe ist dosisabhängig, abhängig vom Acetyliererphänotyp und größtenteils vorhersehbar. Diese Gruppe umfasst Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, hämolytische Anämie und Methämoglobinämie.

Die zweite Gruppe besteht aus Überempfindlichkeitsreaktionen, welche grundsätzlich nicht vorhersehbar sind und meistens zu Beginn der Behandlung auftreten. Diese Gruppe umfasst Nebenwirkungen wie Hautausschlag, aplastische Anämie, Störungen der Leber- und Lungenfunktion sowie Autoimmunhämolyse.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Sehr selten: myelodysplastisches Syndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Folsäuremangel-Anämie (Megaloblastose, Makrozythämie), Leukopenie

Gelegentlich: Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Thrombozytopenie, mononukleoseartige Reaktion

Selten: Myelosuppression, aplastische Anämie, Plasmozytose

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: serumkrankheitartige Erscheinungen, Hypogammaglobulinämie, Induktion von Autoantikörpern

Selten: DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), die Reaktionen gleichen teilweise einer infektiösen Mononukleose oder der Serumkrankheit; Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Anorexie

Selten: akute Porphyrieschübe

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Sehr selten: Psychose

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schläfrigkeit/Benommenheit, Schwindel, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Parästhesie, periphere Neuropathie, Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns

Selten: metallischer Geschmack

Sehr selten: aseptische Meningitis, Enzephalopathie, Querschnittsmyelitis

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: allergische Konjunktivitis

Selten: Verfärbung von Kontaktlinsen (ein Einzelfall von Gelbfärbung weicher Kontaktlinsen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie

Sehr selten: Myokarditis, Perikarditis

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: erhöhter Blutdruck

Sehr selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Gelegentlich: eosinophile Pneumonitis, Husten, Asthma, Dyspnoe

Selten: fibrosierende Alveolitis

Sehr selten: Bronchiolitis obliterans

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Meteorismus, Durchfall, Pancreatitis

Selten: Stomatitis

Sehr selten: Exazerbation remittierender Colitis ulcerosa

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: erhöhte Leberenzymwerte

Gelegentlich: Leberfunktionsstörung

Selten: Hepatitis

Sehr selten: fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus, Hautausschlag

Häufig: Urtikaria, Photosensibilität

Gelegentlich: Zyanose der Haut, Quincke-Ödem

Selten: Alopezie, exfoliative Dermatitis, gelb-orange Verfärbung der Haut

Sehr selten: schwere Hautreaktionen (SCARs – severe cutaneous adverse reactions): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN; Lyell-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Lichen planus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Lupus-erythematoses-Syndrom, Myasthenie, Arthralgie

Selten: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Hämaturie, Kristallausscheidungen im Urin, gelb-orange Verfärbung des Urins

Sehr selten: akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Proteinurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr häufig: Oligospermie bei Männern, vorübergehend eingeschränkte Zeugungsfähigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Müdigkeit, Asthenie

Häufig: Fieber

Gelegentlich: Erythema

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationserscheinungen

Es gibt Hinweise, dass Inzidenz und Schweregrad von Intoxikationen aufgrund einer Überdosierung direkt auf die Sulfapyridinkonzentration im Serum zurückzuführen sind. Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden und Bauchschmerzen. Bei weiter fortgeschrittenen Fällen können Symptome des zentralen Nervensystems wie Benommenheit, Krämpfe etc. auftreten. Die Sulfapyridinkonzentrationen im Serum können zur Verlaufskontrolle nach einer Überdosierung genutzt werden.

Behandlung bei Intoxikation

Eine symptomatische Behandlung ist angezeigt, nach Möglichkeit eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle. Im Falle einer Überdosierung wird bis zu 2,5 Stunden nach der Einnahme der Tabletten zu einer Magenspülung geraten. Mittel, die den Verdauungsvorgang beschleunigen, können die Resorption von Sulfasalazin verringern, wenn die Tabletteneinnahme länger als 2,5 Stunden zurückliegt. Die intravenöse Verabreichung von reichlich Flüssigkeit zur Anregung der Diurese sowie die intravenöse Gabe von Natriumhydrogencarbonat zur Alkalisierung des Urins. Patienten sollten auf Anzeichen von Oligurie, Anurie sowie der Entwicklung einer Methämoglobinämie oder Sulfhämoglobinämie beobachtet werden.

Sulfasalazin und seine Metabolite sind dialysierbar. Im Falle einer Anurie sollte eine Dialyse durchgeführt werden. In Fällen von schwerer Vergiftung oder Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin medac sofort beendet werden. Im Falle von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Sulfasalazin medac nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend mit kleinen Dosen, welche langsam, möglichst unter klinischer Aufsicht, erhöht werden.

Einer Methämoglobinämie kann durch Verabreichung von Toluidinblau, 2–4 mg/kg Körpergewicht i.v., oder Methylenblau, 1–2 mg/kg Körpergewicht i.v., entgegengewirkt werden.

Bei einer schweren Sulfhämoglobinämie ist eine Plasmapherese indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: intestinale Antiphlogistika, ATC-Code: A07EC01

Wirkmechanismus

Die klinische Wirkung von Sulfasalazin bei rheumatoider Arthritis wird insbesondere mit antibakteriellen Effekten, der entzündungshemmenden Wirkung sowie der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht. Darüber hinaus besitzt Sulfasalazin eine große Bandbreite von Wirkungen auf andere biologische Systeme. Trotzdem ist es schwierig, die Bedeutung jeder einzelnen pharmakologischen Wirkung abzuschätzen, da die Ätiologie der

aktiven rheumathoiden Arthritis weitgehend unbekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Sulfasalazin zu etwa 20 % im Dünndarm resorbiert.

Verteilung

Die höchste Serumkonzentration ist nach 3–6 Stunden erreicht. Die durchschnittliche Halbwertszeit nach einer Einzeldosis beträgt 5,7 Stunden, nach wiederholter Einnahme 7,6 Stunden. Die Eiweißbindung beträgt mehr als 95 %.

Biotransformation und Elimination

Ein kleinerer Teil der resorbierten Substanz wird mit dem Urin ausgeschieden, der Rest gelangt über die Galle zurück in den Dünndarm (enterohepatischer Kreislauf). Innerhalb von 2 Tagen nach Einnahme der Tabletten fällt der Serumspiegel auf eine sehr niedrige Konzentration. Der größte Teil der verabreichten Sulfasalazin-Dosis erreicht den Dickdarm und wird durch Darmbakterien in seine Metabolite Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten. Sulfapyridin wird resorbiert, teilweise azetyliert, hydroxiliert und glucuronidiert. Sulfapyridin wird dann zum größten Teil mit dem Urin ausgeschieden. Nicht azetyliertes Sulfapyridin ist an Serumalbumin gebunden und erreicht seine maximale Plasmakonzentration nach 12 Stunden. Nach 3 Tagen ist im Serum kein Sulfapyridin mehr nachzuweisen. Insgesamt sind innerhalb von 3 Tagen nach Einnahme einer einzelnen Dosis von 2 g Sulfasalazin etwa 80 % (70–90 %) der Dosis als ganzes Molekül und als Sulfapyridin-Metabolite im Urin nachweisbar. Entsprechend der genetischen Veranlagung entwickeln Langsamacetylierer eine höhere Serumkonzentration an freiem Sulfapyridin und zeigen aus diesem Grund eher Nebenwirkungen.

Der resorbierte Teil der 5-Aminosalicylsäure wird rasch mit dem Urin ausgeschieden, primär als Acetyl-5-Aminosalicylsäure. Ein größerer Teil wird über die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Sulfasalazin ist niedrig. Die LD₅₀-Werte für Mäuse und Ratten liegen über 8–12 g/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

In 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 in 6-monatigen Studien mit Ratten erhalten.

Reproduktionstoxizität

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

lang unterbrochen (neuer spermiogenerischer Zyklus). Die Fertilität und allgemeine Zeugungskraft normalisierten sich danach wieder.

Teratologische Studien mit Ratten zeigten nach einer oralen 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.

Mutagenität und Karzinogenität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Crospovidon, Stearinsäure, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, gereinigtes Wasser, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Tablettenüberzug: Titandioxid, Talkum, Carmellose-Natrium, Natriumcitrat 2 H₂O, Macrogol, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Dispersion 30 Prozent).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikflasche aus Polyethylen mit Drehverschluss aus Polypropylen.

Verfügbare Packungsgrößen:
100 Tabletten
300 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate
mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

59238.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

03.06.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt