

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin-Heyl®

500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Sulfasalazin

1 magensaftresistente Filmtablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, seidenmatte, ovale, magensaftresistente Filmtablette von 15,4 bis 16 mm Länge

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen
- Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr, die unzureichend auf nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) und/oder lokale Glukokortikoidinjektionen angesprochen haben
- Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und polyarthritischen Spondylarthritis bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr (Enthesitis-assoziierte Arthritis), die unzureichend auf nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) angesprochen haben

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Aktive rheumatoide Arthritis

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, sollte Sulfasalazin-Heyl täglich eingenommen werden, initial in kleinen Dosen, und stufenweise auf die optimale Dosis erhöht werden.

Siehe Tabelle unten

Bei Patienten, die nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit zweimal 2 Filmtabletten (zweimal 1000 mg Sulfasalazin) pro Tag ansprechen, kann die Tagesdosis auf dreimal 2 Filmtabletten (dreimal 1000 mg Sulfasalazin) erhöht werden. Dosierungen über 4000 mg Sulfasalazin sollten nicht überschritten werden.

Aktive juvenile idiopathische Arthritis (Kinder ab 6 Jahren)

Die Tagesdosis sollte 50 mg/kg Körpergewicht betragen, aufgeteilt in 2 Einzeldosen. Die Tagesmaximaldosis beträgt 2 g Sulfasalazin. Zeigt sich nach 3 Monaten keine

befriedigende Wirkung, kann die Tagesdosis auf 75 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden, maximal 3 g Sulfasalazin pro Tag.

Um mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten zu reduzieren, ist eine einschleichende Therapie (beginnend mit einem Viertel oder einem Drittel der geplanten Erhaltungsdosis) empfehlenswert, bei der nach 4 Wochen durch wöchentliche Dosissteigerungen die Erhaltungsdosis erreicht wird.

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Filmtabletten sollten mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit eingenommen und ganz geschluckt werden.

Erfahrungsgemäß setzt die klinische Wirksamkeit innerhalb von 1 bis 3 Monaten ein. Eine zusätzliche Therapie mit schmerzstillenden oder entzündungshemmenden Arzneimitteln kann notwendig sein.

Im Allgemeinen wird Sulfasalazin-Heyl zur Langzeitbehandlung eingesetzt. Bei zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit kann Sulfasalazin-Heyl über Jahre eingenommen werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, Sulfasalazin-Heyl sollte jedoch bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

(siehe Abschnitt 5.2):

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, Sulfasalazin-Heyl sollte jedoch bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (jünger als 6 Jahre):

Sulfasalazin-Heyl darf Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Sulfasalazin-Heyl darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, seinen Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden oder Salicylaten,
- Erkrankungen der blutbildenden Organe,
- akuter intermittierender Porphyrrie,
- schwerer Leberinsuffizienz,
- schwerer Niereninsuffizienz,
- Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (Gefahr für das Auftreten einer hämolytischen Anämie),
- vorbestehenden Blutbildveränderungen wie Leuko- oder Thrombozytopenie
- Ileus,
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese)

Die gleichzeitige Therapie mit Methenamin ist kontraindiziert.

Sulfasalazin-Heyl ist nicht zur Behandlung systemischer Verlaufsformen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) geeignet.

Sulfasalazin-Heyl darf Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sulfasalazin sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle verabreicht werden.

Es wurde über schwere, Myelosuppression-assoziierte Infektionen berichtet, unter anderem Sepsis und Pneumonie. Patienten, die während der Behandlung mit Sulfasalazin eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden. Sulfasalazin sollte abgesetzt werden, wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Sulfasalazin bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese oder mit Grunderkrankungen erwogen wird, die die Patienten für Infektionen prädisponieren.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxisch epidermale Nekrolyse [TEN]) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin-Heyl 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 in den 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-Heyl 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 darf der Patient nie wieder mit Sulfasalazin behandelt werden.

Kontrollen

Ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzial-Leukozytenzahl und Leberfunktionstests, sollte vor Beginn der Behandlung mit Sulfasalazin und sodann alle 2 Wo-

Woche	1	2	3	4*)
morgens	–	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)
abends	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)

*) und jede darauffolgende Woche

chen 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 „Auswirkungen auf Laboruntersuchungen“.

Die Immunglobuline können unter der Therapie mit Sulfasalazin-Heyl abfallen und es kann zu einem Anstieg antinukleärer Antikörper (ANA) kommen. Diese Veränderungen können krankheitsbedingt sein. Ihre Bedeutung für die Therapie ist unklar. Vorsorglich wird die Kontrolle der Immunglobuline und ANA zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen empfohlen.

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

Schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten berichtet, die verschiedene Arzneimittel einschließlich Sulfasalazin einnahmen. Es ist unbedingt zu beachten, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auch vorliegen können, obwohl augenscheinlich kein Hautausschlag vorhanden ist. Wenn solche Symptome vorliegen, sollte der Patient sofort entsprechend untersucht werden. Kann keine alternative Ätiologie für diese Symptome festgestellt werden, sollte Sulfasalazin abgesetzt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Sulfasalazin kann zu einem Folsäuremangel führen bzw. einen Folsäuremangel verstärken. Eine Folsäureunterversorgung während der Schwangerschaft wird mit dem Auftreten von Neuralrohrdefekten (Anenzephalie, Spina bifida) in Verbindung gebracht. Es gibt Hinweise, dass bei Einnahme von Sulfasalazin im Zeitraum von 3 Monaten vor Beginn der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Neuralrohrdefekten bei Kindern besteht. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz sollten daher bei Therapie mit Sulfasalazin eine Folsäure-Supplementierung erhalten (siehe Abschnitte 4.5, 4.6 und 4.8).

Fertilität bei Männern

Die Anwendung von Sulfasalazin kann bei Männern zur Oligospermie mit reversibel

beeinträchtigter Fertilität führen. Im Durchschnitt normalisiert sich die Spermienproduktion innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Absetzen der Therapie. In keinem Fall kam es aufgrund der reversibel beeinträchtigten Fertilität zu Fehlbildungen. Die Verringerung der Zahl der Spermien beeinflusst nicht die sexuelle Potenz.

Kinder

Die Therapie mit Sulfasalazin-Heyl sollte bei Kindern nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden rheumatischen Erkrankung verfügen.

Sulfasalazin-Heyl sollte mit Vorsicht angewendet werden

- bei Patienten, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergiedisposition) oder Asthma bronchiale neigen;
- bei Patienten mit leichter Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Bei allen Patienten (auch bei benommenen Patienten) ist für ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

Bei Langsam-Acetylierern kann der Sulfapyridin Spiegel toxische Konzentrationen erreichen. Daher wird die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps vor Beginn einer Behandlung mit Sulfasalazin empfohlen, bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte sie in jedem Fall durchgeführt werden. Wenn mehrere parallel gegebene Substanzen acetyliert werden müssen und wenn eine rheumatoide Arthritis mit einem Sjögren-Syndrom und/oder anderen Overlap-Syndromen kombiniert ist, ist diese Bestimmung ebenso sinnvoll wie vor der Therapie von Risikopatienten (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen).

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), Glutamatedehydrogenase (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 Calcium, Folsäure und Arzneimitteln mit starker Proteinbindung.

Folsäure

Während der Therapie mit Sulfasalazin kann es zu verminderten Folsäurespiegeln kommen, vermutlich aufgrund einer Hemmung der Resorption. Dies kann zu einem Folsäuremangel führen bzw. einen bereits durch die Grundkrankheit oder Schwangerschaft verursachten Folsäuremangel verstärken (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8).

Eisen

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

Calcium

Bei gleichzeitiger Calciumglukonat-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 der Schädigung der Darmflora.

Anionenaustauscher-Harze

Anionenaustauscher-Harze wie Colestipol oder Colestyramin binden sowohl Sulfasalazin als auch seine Metaboliten 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 hoher Proteinbindung

Die gleichzeitige Einnahme von Methotrexat, Phenylbutazon, Sulfapyrazon oder anderen Arzneistoffen mit hoher Proteinbindung kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

Hämatotoxische Arzneimittel

Leukopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie können häufiger und intensiver auftreten. Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin mit anderen hämatotoxischen Arzneistoffen (z. B. Etanercept) muss eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Ciclosporin

Die kombinierte Anwendung kann zu verringerten Ciclosporinpiegeln führen. Ursache hierfür ist vermutlich die Induktion von Cytochrom P450. Eine Kontrolle und eine Anpassung der Dosierung können 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 Wirkung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe

Bei gleichzeitiger Gabe mit Sulfonylharnstoffen kann deren blutzuckersenkender Effekt verstärkt werden.

Methenamin

Sulfasalazin darf wegen der möglichen Ausbildung einer Kristallurie nicht zusammen mit Methenamin-haltigen Präparaten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Tierexperimentelle Studien limitierten Umfangs weisen nicht auf schädigende Wirkungen bezüglich Schwangerschaft oder embryofetaler Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Therapie mit Sulfasalazin kann zu Folsäuremangel führen oder einen Folsäuremangel verstärken, der durch die zugrunde liegende Krankheit oder Schwangerschaft bedingt ist, (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8). Da Folsäuremangel zum Zeitpunkt der Konzeption oder im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte (z. B. Spina bifida) in Verbindung gebracht wird, wird eine ergänzende Gabe von Folsäure während einer Sulfasalazin-Therapie für Frauen im gebärfähigen Alter sowie im ersten Trimenon der Schwangerschaft empfohlen.

Von Müttern, die während der Schwangerschaft Sulfasalazin erhalten hatten, liegen Berichte von Säuglingen mit Neuralrohrdefekten vor, wenngleich die Rolle von Sulfasalazin bei diesen Defekten nicht untersucht wurde.

Sulfasalazin-Heyl sollte schwangeren Frauen nur bei eindeutiger Indikationsstellung und mit Vorsicht verabreicht werden, vor allem falls sie zum Langsam-Acetylierer-Phänotyp gehören.

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-Heyl sollte stillenden Müttern daher nur mit Vorsicht verabreicht 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 an Schwindelgefühl oder zentralnervösen Störungen leiden, sollten kein Fahrzeug führen, potenziell gefährliche Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die aufgrund eingeschränkter Reaktionsfähigkeit gefährlich werden können.

Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Im Einzelfall kann es schwierig sein, Nebenwirkungen zu diagnostizieren, da einige der unerwünschten Reaktionen der Sulfasalazin-Therapie auch Zeichen der Erkrankung sein können. Das Auftreten sollte vorsichtshalber immer dem behandelnden Arzt mitgeteilt werden, da nur er diese Zeichen richtig beurteilen kann.

Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Verringerung der Dosis gemildert oder vermieden werden.

Bei Langsam-Acetylierern kann der Wirkstoffspiegel erhöht sein. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird daher die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps empfohlen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: pseudomembranöse Colitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Folsäuremangel-Anämie (häufig Megaloblastose und Makrozytose), Leukopenie

Gelegentlich: Panzytopenie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Thrombozytopenie

Selten: Agranulozytose, aplastische Anämie, Myelosuppression, Plasmozytose, Eosinophilie

Sehr selten: myelodysplastisches Syndrom

Nicht bekannt: Pseudomononukleose

Die möglicherweise lebensbedrohliche Agranulozytose äußert sich in schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl, verbunden mit Fieber, Schüttelfrost, Herzrasen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden sowie schmerzhaften Entzündungen der Schleimhäute im Mund-, Nasen- und Rachenraum sowie im Anal- und Genitalbereich. In diesen Fällen ist Sulfasalazin-Heyl

sofort abzusetzen. Nach Abklingen der Beschwerden sollte Sulfasalazin-Heyl nicht erneut eingenommen werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Induktion von Auto-Antikörpern, Hypogammaglobulinämie, systemischer Lupus erythematodes

Selten: DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, teilweise Reaktionen ähnlich einer Mononucleosis infectiosa oder Serumkrankheit), Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitverlust

Nicht bekannt: Folatmangel

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression

Sehr selten: Psychose

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel, Störungen des Geschmackssinns

Gelegentlich: Parästhesien, Störungen des Geruchssinns

Selten: metallischer Geschmack

Sehr selten: zentrale und periphere Neuropathie, Querschnittsmyelitis, aseptische Meningitis

Nicht bekannt: Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: allergische Konjunktivitis

Selten: Gelbfärbung der Augen

Sehr selten: Gelbfärbung von Kontaktlinsen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie

Sehr selten: Perikarditis, Myokarditis

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie

Sehr selten: Raynaud-Syndrom

Nicht bekannt: Blässe

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten

Gelegentlich: Bronchialasthma, Dyspnoe

Selten: fibrosierende Alveolitis, eosinophile Pneumonie

Sehr selten: Bronchiolitis obliterans

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung, eosinophile Infiltration, Schmerzen im Oropharynx

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Magenbeschwerden

Häufig: Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen

Gelegentlich: Blähungen

Selten: Pankreatitis, Stomatitis

Sehr selten: Exazerbation einer remitierenden Colitis ulcerosa

Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig:** erhöhte Leberenzymwerte
Gelegentlich: Ikterus
Selten: Hepatitis
Sehr selten: fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang)
- Nicht bekannt:** Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig:** Pruritus, Exantheme, Purpura
Gelegentlich: Urtikaria, Quincke-Ödem, Photosensibilität, Enanthem, Alopezie
Selten: Zyanose, gelb-orange Verfärbung der Haut, exfoliative Dermatitis
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN; siehe Abschnitt 4.4)
- Nicht bekannt:** akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Erythem, Lichen ruber planus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Häufig:** Arthralgie
Gelegentlich: Muskelschwäche
Selten: Myalgie
Nicht bekannt: Sjögrens-Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig:** Proteinurie
Selten: Hämaturie, Kristallurie, gelb-orange Verfärbung des Urins
Sehr selten: akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom
- Nicht bekannt:** Nephrolithiasis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr häufig:** bei Männern: reversible Oligospermie, vorübergehend eingeschränkte Zeugungsfähigkeit

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

- Selten:** akute Porphyrie-Schübe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig:** Müdigkeit
Häufig: Fieber, Schläfrigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Gesichtssödeme, allgemeines Schwächegefühl
Nicht bekannt: Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten

Untersuchungen

- Selten:** Anstieg antinukleärer Antikörper (ANA)

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen aufgeteilt werden:

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

Im Falle von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Sulfasalazin-Heyl nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend mit kleinen Dosen, welche langsam unter klinischer Aufsicht erhöht werden.

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

In Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin-Heyl sofort beendet werden.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungIntoxikationserscheinungen

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

Im Falle einer Überdosierung wird bis zu 2,5 Stunden nach Einnahme der Filmtabletten zu einer Magenspülung geraten. Mittel, die den Verdauungsvorgang beschleunigen, können eventuell die Resorption von Sulfasalazin verringern, wenn die Einnahme der Filmtabletten länger als 2,5 Stunden zurückliegt. Sulfasalazin-Heyl und seine Metaboliten sind dialysierbar. In Fällen von schwerer Vergiftung oder Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin-Heyl sofort beendet werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
 Spezifische Antirheumatika
 ATC-Code: M01CX02

Sulfasalazin (Salazosulfapyridin, 5[4-(2-Pyridylsulfamoyl)phenylazo] salicylsäure, SASP) ist eine Azoverbindung des Sulfonamids Sulfapyridin mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz weitgehend aufgeklärt sind und ihre klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis belegt ist, bestehen dennoch Unklarheiten über den eigentlichen Wirkmechanismus.

Sulfasalazin ist bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in die Klasse der Basistherapeutika einzuordnen. Ein wesentlicher Faktor der Wirkung von Sulfasalazin scheint der Einfluss auf die Leukotrien-Synthese, den Arachidonsäurestoffwechsel und die Lipoxygenierung am Ort des Entzündungsgeschehens zu sein. Der Beitrag der antimikrobiellen Wirkung zur Wirksamkeit ist ungeklärt. Diskutiert wird auch ein immunmodulierender Effekt.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

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

Verteilung

Die höchste Serumkonzentration ist nach 3 bis 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 fällt der Serumspiegel auf eine sehr niedrige Konzentration. Der größte Teil der verabreichten Sulfasalazin-Dosis erreicht den Dickdarm und wird durch Darmbakterien in seine Metaboliten Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten. Sulfapyridin wird resorbiert, teilweise acetyliert, hydroxyliert und glukuronidiert. Sulfapyridin wird dann zum größten Teil mit dem Urin ausgeschieden. Nicht acetyliertes Sulfapyridin ist an Serumalbumin gebunden und erreicht seine maximale Plasmakonzentration nach 12 Stunden. Nach 3 Tagen ist im Serum kein Sulfapyridin mehr nachweisbar. Nach Einnahme einer einzelnen Dosis von 2 g Sulfasalazin sind etwa 80 % (70 bis 90 %) der Dosis als ganzes Molekül und Sulfapyridin-Metaboliten im Urin nachweisbar. Entsprechend der genetischen Veranlagung entwickeln Langsam-Acetylierer eine höhere Serumkonzentration an freiem Sulfapyridin und zeigen aus diesem Grund eher Nebenwirkungen.

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

Bioverfügbarkeit

Die Bestimmung der Bioverfügbarkeit ist über Sulfapyridin-Serumwerte möglich. Da aber bisher nicht klar ist, ob die Sulfasalazin-Wirkung auf dem Gesamtmolekül oder den Metaboliten beruht, hat sie für die Anwendung von Sulfasalazin keine Bedeu-

tung. Bekannt ist, dass mit höheren Sulfapyridin-Spiegeln die Nebenwirkungsrate steigt. Im Allgemeinen ist es aber ausreichend, die Dosis am Auftreten von Nebenwirkungen zu orientieren, weil die Serumspiegel, bei denen Nebenwirkungen spürbar werden, individuell sehr unterschiedlich sein können.

Eine im Jahr 2003 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden (cross-over, single-dose, 1.000 mg Sulfasalazin pro Applikation) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende pharmakokinetische Parameter für Sulfasalazin sowie die Metaboliten Sulfapyridin und N-Acetyl-Sulfapyridin:

Siehe Tabelle unten

Sulfasalazin ist ein Prodrug. Zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit wurde der Metabolit Sulfapyridin herangezogen.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Sulfapyridin im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

Siehe Abbildung unten

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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 in 6-monatigen Studien mit Ratten erhalten.

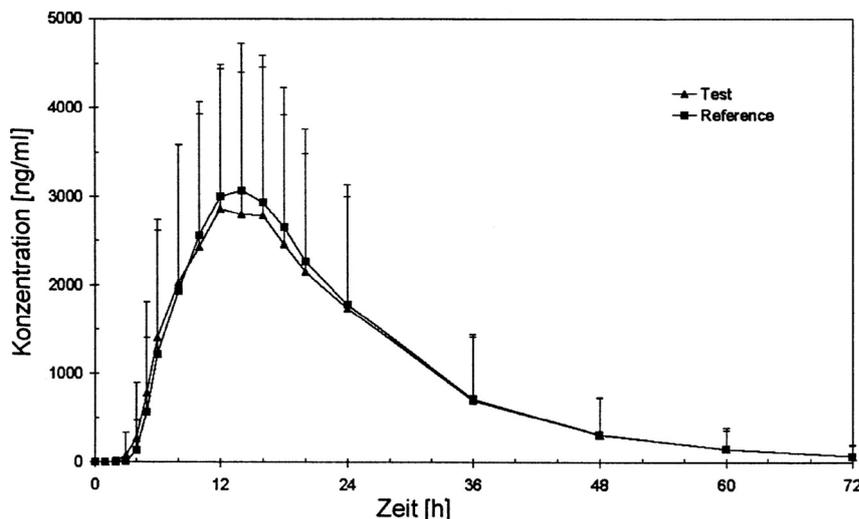
Reproduktionstoxizität

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 unterbrochen (neuer Spermiozyklus). 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.

		Sulfasalazin-Heyl	Referenz-Präparat
Sulfapyridin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	3,4 \pm 1,7	3,6 \pm 1,7
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	12,5 \pm 3,7	12,3 \pm 2,8
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	67,0 \pm 43,5	68,8 \pm 44,4
N-Acetyl-Sulfapyridin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	2,3 \pm 1,3	2,5 \pm 1,6
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	16,6 \pm 4,0	16,3 \pm 4,0
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	51,3 \pm 25,9	53,9 \pm 30,4
Sulfasalazin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	5,8 \pm 6,1	6,0 \pm 5,5
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	5,4 \pm 1,8	5,7 \pm 1,3
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	45,6 \pm 50,0	44,3 \pm 42,2

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Sulfapyridin im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Mutagenität und Karzinogenität

Die für Sulfasalazin verfügbaren Ergebnisse aus Studien zur *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenität sind nicht eindeutig. In zweijährigen 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 zurzeit vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium, Crospovidon, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Natriumcitrat 2 H₂O, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1), Povidon, Propylenglycol, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure, Talkum, Titandioxid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus weißem Plastik mit 100 magensaftresistenten Filmtabletten **N 2**

Flasche aus weißem Plastik mit 300 magensaftresistenten Filmtabletten **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG
Kurfürstendamm 178-179
10707 Berlin
Deutschland

Tel.: +49 30 81696-0

Fax: +49 30 81696-33

E-Mail: info@hey-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

16573.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. Oktober 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2001

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig