

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Azulfidine® Tabletten
500 mg
Azulfidine®
500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Sulfasalazin
Azulfidine Tabletten: 1 Tablette enthält 500 mg Sulfasalazin.
Azulfidine, magensaftresistente Filmtabletten: 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 500 mg Sulfasalazin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Azulfidine enthält 5 mg Propylenglycol pro magensaftresistente Filmtablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette (mit Bruchkerbe)
Magensaftresistente Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa
- Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolons
- Arthropathien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Azulfidine sollte je nach der Verträglichkeit und Schwere des Krankheitsbildes individuell dosiert werden.

Dabei empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung, die schrittweise auf die vorgegebene Dosierung erhöht wird. Hier empfiehlt sich die Anwendung von Azulfidine Tabletten, die magensaftlöslich sind.

Bei starker Magenunverträglichkeit sind magensaftresistente Filmtabletten indiziert, die sich erst im Dünndarm auflösen. Diese sind wegen ihrer besseren Magenverträglichkeit besonders für die Rezidivprophylaxe geeignet.

Es ist zu beachten, dass bei sehr schneller Darmpassage (sehr häufigen Stühlen pro Tag) aus den magensaftresistenten Filmtabletten weniger Wirkstoff freigesetzt wird. In diesem Fall sollten Tabletten eingenommen werden.

Die Dosierungen im Einzelnen:
Je nach Schweregrad und Acetylierertyp erhalten Erwachsene im akuten Schub 3 bis 4 g Sulfasalazin täglich, entsprechend 6 bis 8 Tabletten/ Filmtabletten, aufgeteilt in möglichst 3 gleich große Einzeldosen. Zur Rezidivprophylaxe sowie im chronischen Verlauf der Colitis ulcerosa beträgt die tägliche Dosis 2 bis 3 g Sulfasalazin, entsprechend morgens und abends je 2 bis 3 Tabletten/ Filmtabletten.

Kinder
Bei Kindern werden initial 40 bis 60 mg/kg Körpergewicht täglich gegeben. Die Erhaltungsdosis beträgt 30 bis 40 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 bis 4 Tagesdosen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die Ausscheidungsfunktion von Leber und Nieren vermindert sein. Die Höchst- und Dauerdosierung von Azulfidine sollte dann 1 bis 1,5 g betragen, entsprechend 2 bis 3 Tabletten/ Filmtabletten.

Art der Anwendung

Tabletten und magensaftresistente Filmtabletten sollten jeweils zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Tabletten können eventuell in zermörserter Form durch den Magen- bzw. Duodenalschlauch gegeben werden. Die magensaftresistenten Filmtabletten sollten nicht zerbrochen oder zerstoßen, sondern ganz geschluckt werden.

Die Erhaltungsdosis ist als ununterbrochene Rezidivprophylaxe zu nehmen und nicht ohne Anordnung des Arztes abzusetzen.

Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und daher oft durch eine einschleichende Anfangsbehandlung oder durch Verringerung der Tagesdosis zu vermeiden oder zu beheben. Eventuell sollte die Einnahme der magensaftresistenten Filmtabletten oder Tabletten auch für einige Zeit ausgesetzt werden (anschließend erneut mit einschleichender Medikation beginnen).

4.3 Gegenanzeigen

Azulfidine 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 Porphyrie,
- schwerer Leberinsuffizienz,
- schwerer Niereninsuffizienz,
- Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Azulfidine sollte nur unter ärztlicher 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 toxischer epidermaler Nekrolyse [TEN]) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Azulfidine 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 Azulfidine 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 Azulfidine darf der Patient nie wieder mit Azulfidine behandelt werden.

Kontrollen

Ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzial-Leukozytenzahl und Leberfunktionstests, sollte vor Beginn der Behandlung mit Sulfasalazin und sodann 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“.**

Die Immunglobuline können unter der Therapie mit Azulfidine 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 Arz-

neimittel einschließlich Sulfasalazin einnehmen. 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.

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 -HDL und Glucose 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.

Frauen im gebärfähigen Alter

Sulfasalazin kann zu einem Folsäuremangel führen bzw. einen Folsäuremangel verstärken. Eine Folsäureunterversorgung während der Schwangerschaft wird mit dem Auftreten von Neuralrohr-Defekten (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 Neuralrohr-Defekten 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

siehe Abschnitt 4.6

Kinder

Azulfidine sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren gegeben werden. Die Behandlung mit Azulfidine sollte bei Kindern nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden Erkrankung verfügen.

Azulfidine 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 eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

Bei Langsam-Acetylierern kann der Sulfa-pyridinspiegel toxische Konzentrationen erreichen. Daher wird die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps zu Beginn einer Behandlung mit Sulfasalazin und beim Auftreten von Nebenwirkungen empfohlen. Die Bestimmung ist auch sinnvoll vor der Therapie von Risikopatienten (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen).

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 Hauptmetaboliten 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 Calciumgluconat-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 möglicherweise hämatotoxischen Arzneistoffen (z. B. Etabercept) 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 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 Arzneistoffen muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe

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

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 Stillzeit

Schwangerschaft

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 1. Trimenon der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohr-Defekte (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 1. Trimenon der Schwangerschaft empfohlen.

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

Azulfidine 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. Azulfidine sollte stillenden Müttern daher nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Fertilität bei Männern

Die Anwendung von Sulfasalazin kann bei Männern zur Oligospermie mit reversibel beeinträchtigter Fertilität führen. Im Durchschnitt normalisiert sich die Spermienpro-

duktion 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 Samenzellen beeinflusst nicht die sexuelle Potenz.

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.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Siehe Tabelle

Die möglicherweise lebensbedrohliche Agranulozytose äußert sich in schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl, verbunden mit Fieber, Schüttelfrost, Herzrasen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden sowie schmerzhaften Entzündungen der Schleim-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				pseudomembranöse Colitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Folsäuremangel-Anämie (häufig Megaloblastose und Makrozytose), Leukopenie	Panzytopenie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, aplastische Anämie, Myelosuppression, Plasmozytose, Eosinophilie	myelodysplastisches Syndrom	Pseudomononukleose
Erkrankungen des Immunsystems			Induktion von Auto-Antikörpern, Hypogammaglobulinämie, systemischer Lupus erythematodes	DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, teilweise Reaktionen ähnlich einer Mononucleosis infectiosa oder Serumkrankheit), Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust				Folatmangel
Psychiatrische Erkrankungen			Depression		Psychose	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Störungen des Geschmacksinns	Parästhesien, Störungen des Geruchssinns	metallischer Geschmack	zentrale und periphere Neuropathie, Querschnittsmyelitis, aseptische Meningitis	Enzephalopathie
Augenerkrankungen			allergische Konjunktivitis	Gelbfärbung der Augen	Gelbfärbung von Kontaktlinsen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzkrankungen			Palpitationen, Tachykardie		Perikarditis, Myokarditis	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie		Raynaud-Syndrom	Blässe

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Bronchialasthma, Dyspnoe	fibrosierende Alveolitis, eosinophile Pneumonie	Bronchiolitis obliterans	interstitielle Lungenerkrankung, eosinophile Infiltration, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Magenbeschwerden	Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Schmerzen	Blähungen	Pankreatitis, Stomatitis	Exazerbation einer remittierenden Colitis ulcerosa	
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzymwerte	Ikterus	Hepatitis	fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang)	Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Exantheme, Purpura	Urtikaria, Quincke-Ödem, Photosensibilität, Enanthem, Alopezie	Zyanose, gelb-orange Verfärbung der Haut, exfoliative Dermatitis	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN; siehe Abschnitt 4.4)	akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Erythem, Lichen ruber planus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	Muskelschwäche	Myalgie		Sjögrens-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		Hämaturie, Kristallurie, gelb-orange Verfärbung des Urins	akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	bei Männern: reversible Oligospermie, vorübergehend eingeschränkte Zeugungsfähigkeit					
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				akute Porphyrie-Schübe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Fieber, Schläfrigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit	Gesichtsödeme, allgemeines Schwächegefühl			Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten
Untersuchungen				Anstieg anti-nukleärer Antikörper (ANA)		

häute im Mund-, Nasen- und Rachenraum sowie im Anal- und Genitalbereich. In diesen Fällen ist Azulfidine **sofort** abzusetzen.

Nach Abklingen der Beschwerden sollte Azulfidine nicht erneut eingenommen werden.

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen aufgeteilt werden:

Die 1. 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 Azulfidine nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend

mit kleinen Dosen, welche langsam unter klinischer Aufsicht erhöht werden.

Die 2. 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 Autoimmunhämolyse. In Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Azulfidine 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 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 kön-

nen 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 zu einer Magenspülung geraten. Mittel, die den Verdauungsvorgang beschleunigen, können eventuell die Resorption von Sulfasalazin verringern, wenn die Einnahme länger als 2,5 Stunden zurückliegt.

Sulfasalazin und seine Metaboliten sind dialysierbar. In Fällen von schwerer Vergiftung oder Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Azulfidine Tabletten sofort beendet werden.

Einer Methämoglobinämie kann durch die 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: intestinale Antiphlogistika
ATC-Code: A07EC01

Die klinische Wirksamkeit von Azulfidine bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird diskutiert als

- antiinflammatorisch (entzündungshemmend)
- immunsuppressiv
- bakteriostatisch.

Die antiinflammatorische Wirkung scheint für das Verschwinden der akuten Symptome wie Diarrhoe, Entzündung, Mukosa-Ödem und Blutungen verantwortlich zu sein. Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Teil der Akut-Wirkung von Azulfidine auf den Metaboliten 5-Aminosalicylsäure beruht. Pharmakologische Untersuchungen an verschiedenen Systemen weisen aber auch auf eine Wirksamkeit des Gesamtmoleküls SASP hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Azulfidine wird nach oraler Gabe zu ca. 20% im Dünndarm resorbiert. Die höchste Serumkonzentration wird nach 3 bis 6 Stunden erreicht. Die durchschnittliche Halbwertszeit nach einer Einzeldosis beträgt 5,7 Stunden, nach wiederholten Dosen 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-Amino-

salicylsäure gespalten. Sulfapyridin wird resorbiert, teilweise acetyliert, hydroxyliert und glucuronidiert. 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 Anteil der 5-Aminosalicylsäure wird schnell im Urin ausgeschieden, in erster Linie als Acetyl-5-Aminosalicylsäure. Ein größerer Anteil wird mit dem Fäzes ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

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

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 bei 6-monatigen Studien mit Ratten erzielt.

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 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.

Mutagenität und Karzinogenität

Die für Sulfasalazin verfügbaren Ergebnisse aus Studien zur *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenität 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 zurzeit

vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumorerezeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletten

Povidon K 30, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid

Magensaftresistente Filmtabletten

Povidon K 30, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Cellacefat, Propylenglycol, Talkum, Macrogol 20 000, Carnaubawachs, Glycerolmonostearat, gebleichtes Wachs

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Azulfidine Tabletten:

Flasche aus weißem Plastik mit weißer Verschlusskappe
Packung mit 300 Tabletten

Azulfidine, magensaftresistente Filmtabletten:

Flasche aus weißem Plastik mit orangefarbener Verschlusskappe mit Absorber
Packung mit 300 magensaftresistenten Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Absorber in der Verschlusskappe dient der Aufnahme des leichten Lösungsmittelgeruchs. Der leichte Lösungsmittelgeruch stammt aus dem Prozess der Tablettenbeschichtung und ist für dieses Produkt üblich. Das Vorhandensein eines leichten Geruchs ist somit kein Hinweis auf ein Qualitätsproblem des Produktes.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azulfidine Tabletten	6161281.00.02
Azulfidine	6161281.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 1965
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt