

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin HEXAL® 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

Weiß, ovale, überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis.

Sulfasalazin HEXAL wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, sollte Sulfasalazin täglich eingenommen werden, beginnend mit kleinen Dosen, und dann stufenweise (z. B. wöchentlich) auf die optimale Dosis erhöht werden.

	morgens	abends
1. Woche	--	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)
2. Woche	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)
3. Woche	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)
4. Woche ¹⁾	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1.000 mg Sulfasalazin)

¹⁾ und jede darauf folgende Woche

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. Dosierungen von 4.000 mg Sulfasalazin sollten nicht überschritten werden.

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, empfohlen.

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

Kinder und Jugendliche

Sulfasalazin HEXAL soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet 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
- Blutbildungsstörungen
- Porphyrrie
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz
- Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
- Bestehende Blutbildveränderungen wie Leukopenie oder Thrombozytopenie
- Ileus
- Bestehendes oder anamnestisch bekanntes Erythema exsudativum multiforme
- Gleichzeitige Behandlung mit Methenamin

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sulfasalazin sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle verabreicht werden.

Kontrollen

Ein vollständiges Blutbild, einschließlich differenzierte Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Leberfunktionstests, sollten vor Beginn der Behandlung mit Sulfasalazin und danach alle 2 Wochen während der ersten 3 Therapiemonate durchgeführt werden. In den folgenden 3 Therapiemonaten sollten die gleichen Kontrollen einmal monatlich erfolgen und danach alle 3 Monate und sofern klinisch erforderlich. Kontrollen der Nierenfunktion (inkl. Urinanalysen) 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, Unwohlsein, Blässe, Purpura, Gelbsucht oder unspezifische Erkrankungen 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“.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können innere Organbeteiligungen einschließen, wie Hepatitis, Nephritis, Myokarditis, Mononukleose-ähnliches Syndrom (d. h. Pseudomononukleose), Blutbildveränderungen (einschließlich hämatophagische Histiozytose), und/oder Pneumonie einschließlich eosinophiler Infiltration.

Bei Patienten, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergiedisposition) oder Asthma bronchiale neigen, sollte Sulfasalazin mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit leichter Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen sollten ebenfalls mit Vorsicht behandelt werden.

Fertilität bei Männern

Die Anwendung von Sulfasalazin kann bei Männern zur Oligospermie mit reversibel beeinträchtigter Fertilität führen. Durchschnittlich normalisiert sich die Spermienproduktion innerhalb von 2-3 Monaten nach Absetzen der Therapie (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde über schwere, Myelosuppression-assoziierte Infektionen berichtet, einschließlich 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.

Beim Langsam-Acetylierer-Phänotyp können die Sulfapyridinspiegel toxische Konzentrationen erreichen. Bei Risikopatienten sollte daher vor Behandlungsbeginn mit Sulfasalazin der Acetylierer-Phänotyp bestimmt werden. Die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps ist auch in Fällen sinnvoll, in denen verschiedene gleichzeitig verabreichte

Substanzen acetyliert werden müssen und in Fällen, bei denen eine rheumatoide Arthritis von einem Sjögren-Syndrom und/oder anderen Overlap-Syndromen (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen) begleitet wird.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxisch epidermale Nekrolyse [TEN]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin 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 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/die Patientin nie wieder mit Sulfasalazin behandelt werden.

Es wurde über schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bei Patienten berichtet, die verschiedene Arzneimittel, einschließlich Sulfasalazin, einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). 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

Orales Sulfasalazin kann die Resorption und den Metabolismus von Folsäure hemmen und einen Folsäuremangel verursachen (siehe Abschnitt 4.6), was potenziell zu schweren Blutbildstörungen führen kann (z. B. Makrozytose und Panzytopenie). Durch Gabe von Folsäure oder Folinsäure (Calciumfolinat) kann dies normalisiert werden.

Da Sulfasalazin eine Kristallurie und Nierensteine verursachen kann, ist für ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

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.

Sulfasalazin HEXAL enthält Natrium

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

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 Kalzium, Folsäure und Arzneimitteln mit starker Proteinbindung.

Folsäure-Resorption

Während der Therapie mit Sulfasalazin kann es zu verminderten Folsäure-Spiegeln 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 (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 berichtet, 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 Wirksamkeit 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 Metaboliten im Darm.

Antikoagulanzen

Der Abbau von oralen Antikoagulanzen 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, Sulfinpyrazon oder anderen Arzneistoffen mit hoher Proteinbindung kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

Knochenmarkdepression

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

Aufgrund der Hemmung der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) durch Sulfasalazin wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Thiopurin-6-Mercaptopurin oder seinem Prodrug Azathioprin und oralem Sulfasalazin Knochenmarkdepression und Leukopenie berichtet.

Ciclosporin

Die kombinierte Anwendung kann zu verringerten Ciclosporin-Spiegeln 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 Substanzen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin und anderen hepatotoxischen Arzneistoffen ist eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion erforderlich.

Sulfonylharnstoffe

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

Methenamin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien 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, der durch die zugrundeliegende Krankheit oder Schwangerschaft bedingt ist, verstärken (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 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.

Von Müttern, die während der Schwangerschaft gegenüber Sulfasalazin exponiert waren, liegen Berichte von Säuglingen mit Neuralrohrdefekten vor, wenngleich die Rolle von Sulfasalazin bei diesen Defekten nicht eindeutig etabliert wurde.

Sulfasalazin sollte schwangeren Frauen nur bei eindeutiger Indikationsstellung und mit Vorsicht verschrieben 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 Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Es liegen Berichte über Blutstuhl oder Durchfall bei Kleinkindern vor, die von mit Sulfasalazin behandelten Müttern gestillt wurden. In Fällen, in denen über den Ausgang solcher Ereignisse berichtet wurde, gingen Blutstuhl und Durchfall bei den Kindern nach Absetzen von Sulfasalazin bei der Mutter zurück. Es ist daher Vorsicht geboten, falls Sulfasalazin an eine stillende Mutter verschrieben wird.

Fertilität

Die Anwendung von Sulfasalazin kann bei Männern zur Oligospermie mit reversibel beeinträchtigter Fertilität führen. Im Durchschnitt 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.

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

Sulfasalazin hat geringen Einfluss 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 zentral-nervösen Störungen leiden, sollten kein Fahrzeug führen, potenziell gefährliche Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die aufgrund eingeschränkter Reaktionsfähigkeit gefährlich werden können.

4.8 Nebenwirkungen

Einzelne Nebenwirkungen sind schwer von den Krankheitssymptomen oder -komplikationen zu unterscheiden.

Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Dosisreduktion vermindert werden.

Bei Patienten, die Langsam-Acetylierer sind, können die Wirkstoffkonzentrationen erhöht sein. Wenn Nebenwirkungen auftreten, wird eine Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps empfohlen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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:

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Pseudomembra- nöse Colitis	aseptische Meningitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Leukopenie, Folsäuremangel- anämie (Megalo- blastose, Makro- zytose, Panzyto- penie) (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6)	Thrombozyto- penie, hämoly- tische Anämie, Methämoglobi- nämie	Agranulozytose*, aplastische Anämie, Myelosuppres- sion (siehe Abschnitt 4.4), Plasmozytose	Myelodysplas- tisches Syndrom	Pseudomono- nukleose
Erkrankungen des Immun- systems			Hypogamma- globulinämie			Anaphylaxie, Serumkrank- heit, Angio- ödem
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Appetitverlust				Folatmangel (siehe Ab- schnitte 4.4, 4.5 und 4.6), Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression		Psychose	
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopf- schmerzen	Schwindel, Schläfrigkeit, Konzentrations- störungen, Störungen des Geschmackssinns	Parästhesien	metallischer Geschmack	periphere Neuropathie, transverse Myelitis	Enzephalopa- thie, Krampf- anfall, Ataxie, Störungen des Geruchssinns
Augenerkran- kungen			allergische Konjunktivitis	Gelbfärbung der Augen	Gelbfärbung von Kontaktlinsen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus				
Herzerkran- kungen			Palpitationen, Tachykardie	Zyanose, Perikarditis	Myokarditis	
Gefäßerkran- kungen			Hypertonie		Raynaud-Syndrom	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Dyspnoe, Bronchialasthma,	eosinophile Pneumonie, fibrosierende Alveolitis	Bronchiolitis obliterans	interstitielle Lungenerkran- kung, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie, Magenbe- schwerden	Erbrechen, Diarrhö, abdominelle Schmerzen	Blähungen	Pankreatitis	Exazerbation einer Colitis ulcerosa	Mukositis (Geschwüre im Mund, Stoma- titis)
Leber- und Gallenerkran- kungen			Ikterus	Hepatitis	fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang)	Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Purpura, Exantheme	Urtikaria, Alopezie, Photosensibilität	exfoliative Dermatitis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), gelb-orange Verfärbung der Haut (siehe Abschnitt 4.4)	akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Lichen ruber planus, Erythem, periorbitales Ödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	systemischer Lupus erythematoses, Muskelschwäche	Myalgie		Sjögrens-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		Hämaturie, Kristallurie, gelb-orange Verfärbung des Urins	nephrotisches Syndrom	interstitielle Nephritis, Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		bei Männern: reversible Oligospermie, vorübergehende eingeschränkte Zeugungsfähigkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)				
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				akute Porphorieschübe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Fieber	Gesichtsödeme, allgemeines Schwächegefühl			Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten
Untersuchungen		erhöhte Leberenzymwerte				positiver Nachweis von Autoantikörpern

* Die möglicherweise lebensbedrohliche Agranulozytose äußert sich in schwerem allgemeinen 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 **sofort** abzusetzen. Nach Abklingen der Beschwerden sollte Sulfasalazin nicht erneut eingenommen werden.

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen unterteilt werden:

Die erste Gruppe ist dosisabhängig, abhängig vom Acetylierer-Phänotyp und weitestgehend vorhersehbar. Diese Gruppe umfasst Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, hämolytische Anämie und Methämoglobinämie. Im Falle von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Sulfasalazin nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend mit kleinen Dosen, welche langsam möglichst unter klinischer Aufsicht erhöht werden.

Die zweite Gruppe besteht aus Überempfindlichkeitsreaktionen, die 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 Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung sofort abgebrochen 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

Symptome

Es gibt Hinweise, dass Inzidenz und Schweregrad von Intoxikationen aufgrund einer Überdosierung direkt auf die Sulfapyridin-Konzentration 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 Sulfapyridin-Konzentrationen im Serum können zur Verlaufskontrolle nach einer Überdosierung genutzt werden.

Behandlung

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 eventuell die Resorption von Sulfasalazin verringern, wenn die Tabletteneinnahme länger als 2,5 Stunden zurückliegt. Sulfasalazin und seine Metaboliten sind dialysierbar. In Fällen von schwerer Vergiftung oder Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin sofort beendet werden.

Einer Methämoglobinämie kann durch Verabreichung von Toluidinblau, 2-4 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös oder Methylenblau, 1-2 mg/kg KG intravenös entgegengewirkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere spezifische Antirheumatika
ATC-Code: M01CX02

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 weite Bandbreite von Wirkungen auf andere biologische Systeme. Trotzdem ist es schwierig, die Bedeutung jeder einzelnen pharmakologischen Wirkung abzuschätzen, da die Ätiologie der aktiven rheumatoiden 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 Metaboliten Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure 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 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 Sulfapyridin Metabolite 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 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 gering. Die LD₅₀ Werte sind für Mäuse und Ratten höher als 8-12 g/kg KG.

Chronische Toxizität

Bei 6-monatigen Studien mit Hunden (250 und 500 mg/kg KG) zeigte sich eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Geringe Auswirkungen auf das Hodenepithel wurden nur nach Verabreichung der hohen Dosis von 500 mg/kg KG festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei 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 KG über einen bestimmten Zeitraum wurde die Arzneimitteldosis 10 Tage lang unterbrochen (neuer spermiogenetischer Zyklus). Die Fertilität und allgemeine Zeugungskraft normalisierten sich danach wieder.

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

Mutagenität und Kanzerogenität

Die für Sulfasalazin verfügbaren Ergebnisse aus *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien sind nicht eindeutig. In 2-jährigen oralen Karzinogenitätsstudien wurde eine erhöhte Inzidenz von Harnblasen- und Nieren-Übergangszell-Papillomen bzw. von hepatozellulären Adenomen/Karzinomen bei Ratten bzw. Mäusen nach einer Behandlung mit Sulfasalazin beobachtet. Die zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Crospovidon (Typ A)
- Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Povidon (K 25)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- gereinigtes Wasser
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

- Titandioxid
- Talkum
- Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Macrogol (6.000)
- Propylenglycol
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die magensaftresistenten Filmtabletten sind in einer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte mit Schraubdeckel aus Polypropylen in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

100, 300 magensaftresistente Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

59239.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

3. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

27. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig