1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Filmtablette.
Weiße, ovale überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen.

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Siehe Tabelle

Bei Patienten, die nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit 2 × 2 Tabletten täglich ansprechen, kann die Dosis auf 3 × 2 Tabletten erhöht werden. Eine Dosis von 4 000 mg Sulfasalazin sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche (Alter ≥ 6 Jahre)
Die empfohlene Tagesdosis beträgt 50 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei gleich große Dosen. Die tägliche Höchstdosis sollte 2 g nicht überschreiten. Um mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten zu vermindern, sollte die Behandlung mit einem Viertel bis einem Drittel der geplanten Erhaltungsdosis beginnen. Die Dosis sollte wöchentlich erhöht werden, bis nach vier Wochen die Erhaltungsdosis erreicht ist.

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

Woche	1	2	3	4[1)]
Morgens	–	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1 000 mg Sulfasalazin)
Abends	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1 000 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1 000 mg Sulfasalazin)

[1)] und jede darauffolgende Woche

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Sulfasalazin medac sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle angewendet werden.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

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, die die Patienten für Infektionen prädisponieren, erwogen wird.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und Toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin medac berichtet.
Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist während der ersten Behandlungswochen am höchsten.
Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Sulfasalazin medac beendet werden.
Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfasalazin medac darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Sulfasalazin medac behandelt werden.

Kontrollen
Vor und während der Behandlung mit Sulfasalazin medac sollten das Blutbild einschließlich Thrombozyten und Differentialblutbild sowie Leber- (AP, SGPT) und Nierenfunktion (Kreatinin und Urinstatus) regelmäßig kontrolliert werden. In den ersten 3 Monaten der Therapie werden vierzehntägige Kontrollen, vom 4. bis 6. Monat monatliche und anschließend vierteljährliche Kontrollen empfohlen oder beim Auftreten von Nebenwirkungen. Vor der Behandlung mit Sulfasalazin medac und während der Behandlung wird je nach Bedarf zu Diagnosezwecken eine Kontrolle der Immunglobuline und ANA empfohlen. ANA sollte bei Verdacht auf ein Lupus(-ähnliches) Syndrom untersucht werden.

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

Die Immunglobuline können unter der Therapie mit Sulfasalazin 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 und während der Behandlung je nach Bedarf zu Diagnosezwecken empfohlen. Positive ANA-Titer können mit der Entwicklung von Lupus(-ähnlichen) Syndromen und systemischem Lupus erythematodes sowie anderen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht werden.

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.

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

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

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

Fertilität bei Männern
Siehe Abschnitte 4.6 und 4.8.

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen
Mehrfach wurden mögliche Auswirkungen auf Messungen von Normetanephrin im Urin mittels Flüssigchromatografie bei Patienten berichtet, die Sulfasalazin oder seinen Metaboliten Mesalamin/Mesalazin ausgesetzt waren.

Sulfasalazin oder seine Metaboliten können Auswirkungen auf die UV-Absorption, insbesondere bei 340 nm, haben und bestimmte Laboruntersuchungen beeinträchtigen, bei denen NAD(H) oder NADP(H) zur Messung der UV-Absorption im Bereich dieser Wellenlänge eingesetzt werden. Beispiele für solche Tests können auch die Nachweisverfahren für Harnstoff, Ammoniak, LDH, α-HDH und Glukose sein. Es ist möglich, dass Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinkinase (Muskel/Gehirn) (CK-MB), Glutamatdehydrogenase (GLDH) oder Thyroxin bei einer hochdosierten Behandlung mit Sulfasalazin ebenfalls beeinflusst werden. Bitte halten Sie Rücksprache mit dem Prüflabor über die verwendete Methodik. Bei Patienten, die Sulfasalazin erhalten, ist bei der Interpretation dieser Laborergebnisse Vorsicht geboten. Die Ergebnisse sollten in Verbindung mit klinischen Befunden interpretiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

Antikoagulantien
Der Abbau von oralen Antikoagulantien wie Phenprocoumon oder Dicumarol über die Leber kann beeinträchtigt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme sind besondere Vorsicht und eine regelmäßige Überwachung des Gerinnungsstatus notwendig.

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

Myelotoxische Arzneimittel
Leukopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie können häufiger und intensiver auftreten. Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin mit anderen möglicherweise hämatotoxischen Arzneimitteln (z. B. Etanercept) 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 An-

passung der Dosierung kann notwendig sein.

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

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

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

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

Sulfonylharnstoffe
Sulfasalazin kann die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Die Therapie mit Sulfasalazin kann zu Folsäuremangel führen oder einen Folsäuremangel, der durch die zugrundeliegende Krankheit oder Schwangerschaft bedingt ist, verstärken (siehe 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.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Im Einzelfall kann es schwierig sein, Nebenwirkungen von den Krankheitssymptomen oder -komplikationen zu unterscheiden.
Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Verringerung der Dosis gemildert werden.
Bei Langsam-Acetylierern kann der Spiegel des Arzneimittels erhöht sein. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird daher die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps empfohlen.

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. Siehe Abschnitt 4.4.

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen unterteilt 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 (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Sulfasalazin nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend mit kleinen Dosen, welche langsam unter klinischer Aufsicht erhöht werden.

Die zweite Gruppe besteht aus Überempfindlichkeitsreaktionen, welche grundsätzlich nicht vorhersehbar sind und meistens zu Beginn der Behandlung auftreten. Diese Gruppe umfasst Nebenwirkungen wie Hautausschlag, aplastische Anämie, Störungen der Leber- und Lungenfunktion sowie Autoimmunhämolyse. In Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin sofort beendet werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000),
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Siehe Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit und Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten Pseudomembranöse Colitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Folsäuremangel-Anämie (Megaloblastose, Makrozytose), Leukopenie Gelegentlich Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Thrombozytopenie, mononukleoseartige Reaktion Selten Myelosuppression, aplastische Anämie, Plasmozytose, Eosinophilie

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit und Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Serumkrankheitartige Erscheinungen, Hypogammaglobulinämie Selten DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, die Reaktionen gleichen teilweise einer infektiösen Mononukleose oder der Serumkrankheit), Anaphylaxie Nicht bekannt Hämatophagische Histiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Anorexie Nicht bekannt Folatmangel
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Schlaflosigkeit Gelegentlich Depressionen Sehr selten Psychose
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen Häufig Schläfrigkeit/Benommenheit, Schwindel, Konzentrationsstörungen Gelegentlich Parästhesie, periphere Neuropathie, Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns Selten Metallischer Geschmack Sehr selten Aseptische Meningitis, Enzephalopathie, Querschnittsmyelitis
Augenerkrankungen	Gelegentlich Allergische Konjunktivitis Selten Verfärbung von Kontaktlinsen (ein Einzelfall von Gelbfärbung weicher Kontaktlinsen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich Palpitationen, Tachykardie Sehr selten Myokarditis, Perikarditis
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich Erhöhter Blutdruck Sehr selten Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich Eosinophile Pneumonitis, Husten, Asthma, Dyspnoe Selten Fibrosierende Alveolitis Sehr selten Bronchiolitis obliterans Nicht bekannt Interstitielle Lungenerkrankung

Fortsetzung auf Seite 5

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationserscheinungen

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

Behandlung bei Intoxikation

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

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

Einer Methämoglobinämie kann durch Verabreichung von Toluidinblau, 2 – 4 mg/kg Körpergewicht i. v., oder Methylenblau, 1 – 2 mg/kg Körpergewicht i.v, entgegengewirkt werden.
Bei einer schweren Sulfhämoglobinämie ist eine Plasmapherese indiziert.

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit und Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie Gelegentlich Meteorismus, Durchfall, Pankreatitis Selten Stomatitis Sehr selten Exazerbation remittierender Colitis ulcerosa
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich Leberfunktionsstörung, Ikterus Selten Hepatitis Sehr selten Fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang) Nicht bekannt Leberversagen, cholestatische Hepatitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Pruritus, Hautausschlag Häufig Urtikaria, Photosensibilität Gelegentlich Zyanose der Haut, Quincke-Ödem Selten Alopezie, exfoliative Dermatitis, gelb-orange Verfärbung der Haut Sehr selten Schwere Hautreaktionen (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN; Lyell-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4) Nicht bekannt Lichen planus, akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich Lupus-erythematodes-Syndrom, Myasthenie, Arthralgie Selten Myalgie Nicht bekannt Sjögrens-Syndrom, Lupus(-ähnliches) Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten Hämaturie, Kristallausscheidungen im Urin, gelb-orange Verfärbung des Urins Sehr selten Akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Proteinurie Nicht bekannt Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig Oligospermie bei Männern, vorübergehend eingeschränkte Zeugungsfähigkeit
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Selten Akute Porphyrie-Schübe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Müdigkeit, Asthenie Häufig Fieber Gelegentlich Enanthem

Fortsetzung auf Seite 6

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: intestinale Antiphlogistika, ATC-Code: A07EC01

Wirkmechanismus

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Sulfasalazin ist niedrig. Die LD_{50}-Werte für Mäuse und Ratten liegen über 8 – 12 g/kg Körpergewicht.

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit und Nebenwirkungen
Untersuchungen	Häufig Erhöhte Leberenzymwerte Gelegentlich Induktion von Autoantikörpern Selten Anstieg antinukleärer Antikörper (ANA)

Chronische Toxizität
In 6-monatigen Studien mit Hunden (250 mg und 500 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Geringe Auswirkungen auf das Hodenepithel wurden nur nach Verabreichung der hohen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden in 6-monatigen Studien mit Ratten erhalten.

Reproduktionstoxizität
Studien mit Ratten zeigten eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Nach einer täglichen Gabe von 500 mg/kg Köpergewicht über einen bestimmten Zeitraum wurde die Arzneimittelgabe 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 Körpergewicht pro Tag keinerlei unerwünschte Wirkungen. Die jeweils unschädliche Dosis bei Tests bezüglich einer Wirkung auf die prä- und postnatale Entwicklung betrug 200 mg/kg Körpergewicht.

Mutagenität und Karzinogenität
Die für Sulfasalazin verfügbaren Ergebnisse aus *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien sind nicht eindeutig.
In zweijährigen oralen Karzinogenitätsstudien mit Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Blasen- und Nieren-Übergangszell-Papillomen bzw. von hepatozellulären Adenomen/Karzinomen nach einer Behandlung mit Sulfasalazin beobachtet. Die zurzeit vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Tablettenüberzug: Titandioxid, Talkum, Carmellose-Natrium, Natriumcitrat 2 H_2O, Macrogol, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Dispersion 30 Prozent).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikflasche aus Polyethylen mit Drehverschluss aus Polypropylen.

Verfügbare Packungsgrößen:
100 Tabletten
300 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

59238.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.06.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

10.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt