

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salazopyrin® 500 mg – Suppositorien

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Suppositorium enthält 500 mg Sulfasalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelb-orangefarbene Suppositorien.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Proktitis und distale Proktokolitis, Stumpfproktitis. Als Ergänzung zur oralen Salazopyrin-Therapie bei Colitis ulcerosa im Rektum und Sigmoid.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierungsempfehlung

Proktitis, distale Proktokolitis, Stumpfproktitis: 1-2 Suppositorien morgens und abends.

Nach 4-5 Wochen kann die Dosis dem Krankheitsbild entsprechend reduziert werden.

Als Ergänzung zur oralen Sulfasalazin-Therapie:

Bei generalisierter Colitis ulcerosa mit schwerem Befall im Rektum und Sigmoid und in Fällen, die allein auf die orale Therapie nicht genügend ansprechen, kann diese Therapie durch 1-2 Suppositorien morgens und abends ergänzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einführen in den After.

Die Suppositorien morgens und abends nach dem Stuhlgang in den After einführen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Sulfasalazin, seinen Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Arzneispezialität, gegen Sulfonamide oder Salicylate
- Porphyrie
- Leber- und Niereninsuffizienz

Über die Anwendung bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden schwere, mit Myelosuppression einhergehende Infektionen berichtet, darunter Sepsis und Pneumonie. Patienten, die während der Behandlung mit Sulfasalazin eine neue Infektion entwickeln, sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn es bei einem Patienten zu einer schweren Infektion kommt, sollte die Verabreichung von Sulfasalazin abgebrochen werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Sulfasalazin bei Patienten mit wiederkehrenden chronischen Infektionen in der Anamnese oder bei Patienten mit prädisponierenden Begleiterkrankungen für Infektionen erwogen wird.

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

Bei Patienten, die verschiedene Medikamente einschließlich Sulfasalazin angewendet hatten, wurden schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Es ist zu beachten, dass frühe Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion wie z.B. Fieber oder Lymphadenopathie auftreten können, auch wenn kein Ausschlag erkennbar ist. Sollten solche Anzeichen oder Symptome auftreten, sollte der Patient sofort untersucht werden. Wenn keine andere Ätiologie für diese Anzeichen oder Symptome gefunden wird, sollte Sulfasalazin abgesetzt werden.

Über lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde beim Einsatz von Sulfasalazin berichtet. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von exfoliativer Dermatitis, SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Wenn Symptome oder Anzeichen für eine exfoliative Dermatitis, SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) vorhanden sind, ist die Behandlung mit Sulfasalazin abzubrechen.

Die besten Behandlungserfolge von exfoliativer Dermatitis, SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Wenn der Patient während der Einnahme von Sulfasalazin eine exfoliative Dermatitis, SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Sulfasalazin **zu keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und Erythema exsudativum multiforme in der Anamnese.

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.

Veränderungen im Blutbild wie z.B. Makrozytose und Panzytopenie, die auf einem Folsäuremangel beruhen (siehe Abschnitt 4.6), können durch Verabreichung von Fol- oder Folsäure (Leukoverin) behandelt werden.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung oder Blutdyskrasie sollte Sulfasalazin nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden.

Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6-PDH) ist besonders sorgfältig auf Zeichen einer hämolytischen Anämie zu achten.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Allergieneigung oder Bronchialasthma.

Wenn schwerwiegende toxische oder allergische Reaktionen auftreten, sollte Sulfasalazin sofort abgesetzt werden.

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

Die Anwendung von Sulfasalazin bei Kindern mit polyartikulär-systemischer juveniler Arthritis (Still-Syndrom) kann Reaktionen wie bei Serumkrankheit hervorrufen und wird daher nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Salazopyrin kann die Resorption von Folsäure vermindern.

Gleichzeitige Gabe von Eisen(2)sulfat-Präparaten, Cholestyramin, p-Aminobenzoesäurederivate, z.B. Procain, und möglicherweise Antibiotika vermindert die Wirksamkeit von Sulfasalazin.

Gleichzeitige Gabe von oral verabreichtem Sulfasalazin reduziert die Resorption von Digoxin auf therapeutisch unwirksame Serum-Konzentrationen.

Gleichzeitige Gabe von Hexamethylentetramin (Methenamin) kann zu Kristallurie führen. Probenecid kann die Elimination des Sulfasalazins reduzieren.

Die Wirkung von Antikoagulantien, oralen Hypoglykämika vom Sulfonamidtyp, Thiopental, Phenylbutazon und Phenytoin sowie die Toxizität von Methotrexat kann durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung verstärkt werden.

Da Sulfasalazin die Thiopurin Methyltransferase (TPMT) hemmt, kann die gleichzeitige Gabe von oral verabreichtem Sulfasalazin und Thiopurin 6-Mercaptopurin bzw. dessen Derivat Azathioprin Knochenmarksuppression oder Leukopenie verursachen.

Die gleichzeitige Verabreichung von oral verabreichtem Sulfasalazin und Methotrexat an Patienten mit rheumatoider Arthritis veränderte zwar nicht die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen, jedoch wurde eine erhöhte Inzidenzrate von gastrointestinalen Nebenwirkungen, hauptsächlich Übelkeit, beobachtet.

Es wurden mehrere Berichte über eine mögliche Beeinträchtigung von Normetanephrin-Messungen im Urin mittels Flüssigkeitschromatographie bekannt, die zu einem falsch-positiven Ergebnis führte, wenn Patienten Sulfasalazin oder seinem Metabolit Mesalamin/Mesalazin ausgesetzt waren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsversuche bei Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigung der Feten. Oral verabreichtes Sulfasalazin hemmt die Absorption und den Metabolismus von Folsäure und kann Folsäuremangel auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über Säuglinge mit Neuralrohrdefekten, deren Mütter während der Schwangerschaft Sulfasalazin angewendet hatten, auch wenn die Rolle von Sulfasalazin bei diesen Defekten bisher nicht belegt ist. Da jedoch eine fetusschädigende Wirkung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sollte Sulfasalazin während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Sulfasalazin und Sulfapyridin werden in geringen Konzentrationen in der Muttermilch festgestellt. Es ist daher Vorsicht geboten, insbesondere beim Stillen von frühgeborenen Kindern und solchen mit einem Mangel an G-6-PDH. Es liegen Berichte über Blutstuhl oder Durchfall bei Kleinkindern vor, die von mit Sulfasalazin behandelten Müttern gestillt wurden. In Fällen, in denen auch über den Ausgang solcher Ereignisse berichtet wurde, gingen Blutstuhl und Durchfall bei den Kindern nach Absetzen von

Sulfasalazin bei der Mutter zurück. Sulfasalazin sollte stillenden Müttern daher mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte eine Schwangerschaft in der Phase der Remission geplant werden. Ein Absetzen während der Schwangerschaft und Stillzeit ist wegen eines möglichen Rezidivs und der damit verbundenen Belastung für Mutter und Ungeborenes nicht ratsam.

Fertilität

Sulfasalazin kann bei Männern Oligospermie und Infertilität verursachen. Bei Kinderwunsch empfiehlt es sich, Sulfasalazin vorübergehend abzusetzen. Gewöhnlich bilden sich diese Effekte innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach dem Absetzen wieder zurück. Die Libido wird nicht beeinträchtigt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sulfasalazin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Suppositorien entfällt - im Gegensatz zur oralen Gabe - die Reizung des oberen Gastrointestinaltraktes, die Resorption des Gesamtmoleküls im Dünndarm, sowie die Belastung des enterohepatischen Kreislaufs. Die Resorption von Sulfapyridin aus dem Dickdarm ist gering. Trotzdem kann das Auftreten von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Nebenwirkungen können oft durch Dosisreduktion gemildert oder vermieden werden.

Viele der unter Sulfasalazin beobachteten Nebenwirkungen können auch Symptome der Grundkrankheit sein.

Bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen, wie z.B. hämatologischen oder hepatischen Schäden, ist eine Dosisreduktion nicht angebracht, die Therapie sollte abgebrochen werden.

Im Einzelnen wurden folgende, sowohl dosisabhängige als auch vermutlich nicht dosisabhängige Nebenwirkungen von Sulfasalazin, nach Organsystemen geordnet, berichtet.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt aseptische Meningitis, pseudomembranöse Colitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig Leukopenie

Gelegentlich Thrombozytopenie[†]

Nicht bekannt aplastische Anämie, hämolytische Anämie, megaloblastische Anämie, Hypogammaglobulinämie, Hypoprothrombinämie, Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie, Makrozytose, Agranulozytose, Panzytopenie, Retikulozytose, Bildung von Heinz-Körpern, Neutropenie, Eosinophilie, Abfall der Immunglobuline, Lymphadenopathie, Morbus Raynaud, Polyarteriitis nodosa, myelodysplastisches Syndrom, Pseudomononukleose^{*†}

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt Anaphylaxie^{*}, Serumkrankheit

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt Schilddrüsenfunktionsstörung (Struma)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig	Anorexie (Appetitverlust)
Nicht bekannt	Folsäuremangel ^{*†}

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich	Depression
Nicht bekannt	Psychosen, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen
Nicht bekannt	Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Polyneuritis, Anosmie, Müdigkeit, Ataxie, Parästhesie, vereinzelt Querschnittsmyelitis, vorübergehende Hinterstrangschädigung, Hemiparesen

Augenerkrankungen

Nicht bekannt	Sehstörungen, Infektion der Sklera und Konjunktiva, Iridozyklitis
---------------	---

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig	Tinnitus
Nicht bekannt	Hörstörungen

Herzerkrankungen

Nicht bekannt	Myokarditis ^{*†} , Perikarditis, Zyanose
---------------	---

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt	Blässe ^{**}
---------------	----------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig	Husten
Gelegentlich	Dyspnoe
Nicht bekannt	fibrosierende Alveolitis, interstitielle Lungenkrankheit [*] , Asthma, Tracheolaryngitis mit Bronchospasmus, eosinophile Infiltration (eosinophile Pneumonie), Schmerzen im Oropharynx ^{*†}

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Magenschmerzen, Übelkeit
Häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe [*] , Erbrechen [*]
Nicht bekannt	Verschlechterung von Colitis ulcera [*] , Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich	Ikterus ^{*†}
Nicht bekannt	Leberversagen [*] , fulminante Hepatitis [*] , Hepatitis [†] , cholestatische Hepatitis [*] , Cholestase [*]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Purpura [*] , Pruritus
Gelegentlich	Alopezie, Urtikaria
Sehr selten	schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson Syndrom (SJS) [†] und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) [†] wurde berichtet
Nicht bekannt	Erythem, Exanthem, exfoliative Dermatitis [†] , Lichen planus, Photosensitivität, DRESS-Syndrom (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) ^{*†} , toxische Pustuloderma, Mundulcera, petechiale Blutungen, Angioödem [*]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig	Arthralgie
Nicht bekannt	systemischer Lupus erythematoses, Sjögren Syndrom, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig	Proteinurie
Nicht bekannt	Kristallurie [†] , Hämaturie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Nephrolithiasis [*] , Ödeme, Gelborangefärbung des Urins

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt	reversible Oligospermie [†]
---------------	--------------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Fieber [†]
Gelegentlich	Facialödem
Nicht bekannt	Gelbfärbung der Haut und der Körperflüssigkeiten [*] , Gewichtsverlust

Untersuchungen

Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt	Autoimmunreaktion

^{*} nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

[†] siehe Abschnitt 4.4

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Inst. Pharmakovigilanz
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Sulfonamiden auch, sind die häufigsten Symptome einer Überdosierung Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko von schweren Toxizitätsreaktionen. Die Behandlung ist symptomatisch und sollte unterstützend sein, einschließlich Urinalkalinisation. Auf Anzeichen einer Methemoglobinämie oder Sulfahemoglobinämie sollte besonders geachtet und die Patienten im Bedarfsfall entsprechend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinal antiinflammatorische Mittel, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, ATC-Code: A07EC01

Sulfasalazin ist bei entzündlichen Veränderungen der Kolonmukosa wirksam. Seine Wirkung wird auf eine ausgeprägte antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung in Verbindung mit einer hohen Affinität zur Kolonmukosa erklärt. Möglicherweise kommt auch dem bakteriostatischen Effekt des im Kolon gebildeten Sulfapyridins eine klinische Bedeutung zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sulfasalazin wird durch Kolonbakterien in 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin gespalten. Sulfasalazin und seine beiden Spaltprodukte werden zu einem geringen Teil resorbiert, die Hauptmenge wird mit den Faeces ausgeschieden.

Resorbiertes Sulfasalazin wird über die Galle, 5-Aminosalicylsäure in acetylierter Form rasch über die Nieren, Sulfapyridin unverändert und metabolisiert über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Sulfasalazin ist sehr gering. 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.

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 spermiogenetischer Zyklus). Die Fertilität und allgemeine Zeugungskraft normalisierten sich danach wieder.

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 Blasen- 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 tumorerzeugendes Potenzial von Sulfasalazin beim Menschen hin.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Neutralfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 Suppositorien in einer Polyethylen-Verbundfolie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-14452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig