

PRODUKTRESUMÉ

for

Salazopyrin, tabletter

0. D.SP.NR.
1190

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Salazopyrin.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Sulfasalazin 500 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter.

Udseende: Salazopyrin tabletter er runde mørkegule tabletter med delekærv. På den ene side er der præget "101" og på den anden "KPh".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Colitis ulcerosa, enteritis regionalis.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne:
Initialt: 1-2 g/døgn i 3 eller flere ligeligt fordelte doser. Øges gradvist til 3-8 g daglig.
Vedligeholdelsesdosis: 2-3 g/døgn i 3 eller flere ligeligt fordelte doser.

Pædiatrisk population:
Initialt: 40-60 mg/kg /døgn, fordelt på 3- 6 doser.

Vedligeholdelsesdosis: 20-30 mg/kg/døgn fordelt på 3-6 doser.

Tabletterne bør tages i forbindelse med måltiderne.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, dets metabolitter eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Allergi overfor sulfonamider og salicylater.
- Porfyri.
- Svær lever- eller nyreinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er rapporteret om alvorlige infektioner associeret med myelosuppression, herunder sepsis og pneumoni. Patienter, der udvikler en ny infektion i forbindelse med behandling med sulfasalazin, bør monitoreres nøje. Administration af sulfasalazin bør seponeres, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Der bør udvises forsigtighed, når brugen af sulfasalazin overvejes til patienter med tilbagevendende eller kroniske infektioner, eller med underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektioner.

Det perifere blodbillede, inklusive differentialtælling af leukocytter, og leverfunktion bør bestemmes ved behandlingsstart og derefter hver 2. uge i de første tre behandlingsmåneder. Fra 4.-6. behandlingsmåned kan kontrollen udstrækkes til en gang om måneden og fra 7. behandlingsmåned hvert kvartal, og i øvrigt hvis det er klinisk indiceret. Vurdering af nyrefunktionen (herunder urinalyse) bør foretages hos alle patienter ved behandlingsstart og mindst en gang om måneden i de første tre behandlingsmåneder, og herefter hvis det er klinisk indiceret. Kliniske symptomer, såsom øm hals, feber, bleghed, purpura eller icterus under behandlingen, kan evt. skyldes myelosuppression, hæmolyse eller hepatotoksicitet. Behandlingen med sulfasalazin bør seponeres, indtil der foreligger svar på blodprøver (se pkt. 4.4 "Interferens med laboratorieprøver").

Livstruende hudreaktioner som Steven-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og eksfoliativ dermatitis (ED) er rapporteret i forbindelse med brugen af sulfasalazin. Patienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje med hensyn til hudreaktioner. Risikoen for udvikling af SJS, TEN eller ED er størst de første uger af behandlingen. Hvis der er symptomer eller tegn på SJS, TEN eller ED (f.eks. progressivt hududslæt, ofte med blister, eller mukosale læsioner), bør behandlingen med Salazopyrin seponeres. Ved håndtering af SJS, TEN og ED opnås de bedste resultater gennem tidlig diagnose og øjeblikkelig seponering af det lægemiddel mistanken er knyttet til. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller ED ved brug af Salazopyrin, må behandlingen med Salazopyrin ikke reinitieres på et senere tidspunkt.

Der er set alvorlige, livstruende systemiske overfølsomhedsreaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos patienter der bruger forskellige lægemidler, herunder sulfasalazin. Det er vigtigt at bemærke at tidlige manifestationer af overfølsomhed, som feber eller lymfadenopati kan forekomme, selvom der ikke er synligt udslæt. Hvis disse tegn eller symptomer forekommer, skal patienter omgående vurderes. Sulfasalazin bør seponeres, hvis der ikke kan identificeres en anden årsag til disse tegn og symptomer.

Alvorlige hypersensitivitetsreaktioner kan optræde isoleret og involvere indre organer, som fx hepatitis, nefritis, myokarditis og pneumonitis med eosinofil infiltration og/eller hæmatologiske/immunologiske reaktioner, som fx ikke-infektøs mononukleose-lignende syndrom (pseudomononukleose) og hæmofagocytisk histiocytose.

Sulfasalazin bør ikke anvendes til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion eller bloddyrkasi, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen.

Sulfasalazin bør gives med forsigtighed til patienter med svær allergi eller astma bronchiale.

Sulfasalazin anbefales ikke til børn med manifest systemisk juvenil reumatoid artrit, da det kan medføre serumsygdomslignende reaktioner.

Oral sulfasalazin hæmmer absorption og metabolisme af folinsyre og kan forårsage folinsyremangel (se pkt. 4.6), hvilket kan medføre alvorlige blodsygdomme, f.eks. makrocytose og pancytopeni.

Sulfasalazin kan, som andre sulfonamider, forårsage hæmolyse hos patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-PD) mangel.

Væskeindtagelsen bør være tilstrækkelig under behandlingen, da sulfasalazin kan forårsage krystalluri og nyresten.

Behandling med sulfasalazin kan medføre oligospermi og infertilitet hos mænd. Disse symptomer er reversible 2-3 måneder efter seponering.

Gulfarvning af hud og sekreter har været rapporteret, dermed også misfarvning af bløde kontaktlinser.

Interferens med laboratorieprøver

Adskillige tilfælde af mulig interferens med væskekromatografi-målinger af urin-normetanefrin, med et falsk-positivt testresultat til følge, er set hos patienter, der er blevet eksponeret for sulfasalazin eller dets metabolit mesalamin/mesalazin.

Sulfasalazin eller dets metabolitter kan interferere med ultraviolet absorbans, navnlig ved 340 nm, og kan forårsage interferens med nogle laboratorietest, hvor der benyttes NAD(H) eller NADP(H) til måling af ultraviolet absorbans omkring denne bølgelængde. Sådanne test kan f.eks. omfatte urinstof, ammoniak, LDH, α -HBDH og glucose. Det er muligt, at alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), kreatinkinase MB (CK-MB), glutamatdehydrogenase (GDH) eller thyroxin også kan vise interferens ved behandling med sulfasalazin i høje doser. Tal med det pågældende laboratorium om den anvendte metode. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkningen af sådanne laboratorieresultater hos patienter, der får sulfasalazin. Resultaterne bør fortolkes i sammenhæng med de kliniske fund.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Folinsyreabsorption:

Ved behandling med sulfasalazin kan folinsyrekoncentrationerne falde, rimeligvis på grund af hæmmet absorption. Dette kan føre til folinsyremangel eller forværring af eksisterende folinsyremangel forårsaget af anden lidelse eller graviditet.

Jern:

Sulfasalazin og jern danner chelater. Dette medfører malabsorption af sulfasalazin, men ikke af sulfapyridin.

Calcium:

Det er blevet rapporteret, at samtidig behandling med sulfasalazin og calciumgluconat har medført forsinket absorption af sulfasalazin.

Digoxin:

Ved samtidig behandling med oral sulfasalazin og digoxin nedsættes absorptionen af digoxin medførende ikke-terapeutiske serumniveauer.

Antibiotika:

Samtidig administrering af antibiotika (vist for ampicillin, neomycin, rifamycin, ethambutol) kan mindske effekten af sulfasalazin ved hæmning af den partielle bakterielle nedbrydning på grund af reduceret tarmflora.

Thiopurin 6-mercaptopurin/azathioprin:

Samtidig behandling med sulfasalazin og thiopurin 6-mercaptopurin eller dets prodrug azathioprin kan medføre knoglemarvsdepression og leukopeni, da thiopurinmethyltransferase hæmmes af sulfasalazin.

Anionbyttende resiner:

Anionbyttende resiner som colestipol og colestyramin binder sulfasalazin og dets metabolitter i tarmen.

Antikoagulantia:

Den hepatiske nedbrydning af orale antikoagulantia som phenprocoumon og dicumarol kan være ændret. Ved samtidig brug af disse skal man være særlig opmærksom og hyppig måling af koagulationsstatus er nødvendig.

Proteinbundne lægemidler:

Samtidig brug af methotrexat, phenylbutazon, sulfinpyrazon eller andre proteinbundne lægemidler kan potentiere effekten af sulfasalazin.

Imidlertid ses en øget hyppighed af gastrointestinale bivirkninger, især kvalme.

Ciclosporin:

Kombinationen kan medføre nedsatte ciclosporin-koncentrationer, sandsynligvis på grund af induktion af cytochrom P450. Kontrol af dosering og justering af denne kan være nødvendig.

Levende tyfusvaccine:

Der kan forekomme reduceret immunologisk response på levende tyfusvaccine. Derfor anbefales et interval på mindst 24 timer mellem administrering af sulfasalazin og levende tyfusvaccine.

Hepatotoksiske lægemidler:

Hvis en kombination af sulfasalazin med hepatotoksiske lægemidler ikke kan undgås, skal leverfunktionen følges nøje.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Sulfasalazin bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Reproduktionsforsøg på rotter og kaniner har ikke vist skader på fostre.

Behanding med folinsyreantagonister under graviditet, kan sandsynligvis øge risikoen for neuralrørsdefekt hos barnet. Sulfasalazin er en folinsyreantagonist og bør derfor kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Amning:

Sulfasalazin bør kun anvendes med forsigtighed i ammeperioden.

Koncentrationen af sulfasalazin i modermælk varierer fra få procent til maksimalt 30% af koncentrationen i moderens plasma. For spaltningsproduktet sulfapyridin udgør koncentrationen i modermælk ca. halvdelen af koncentrationen i moderens plasma. Selvom denne normalt ikke er associeret med risiko for kernicterus eller andre bivirkninger i forbindelse med amningen, kan problemer hos moder/barn med nedsat metabolisk aktivitet opstå.

Der skal derfor udvises forsigtighed ved anvendelse af sulfasalazin til ammende mødre, særligt ved amning af for tidligt fødte eller børn med G-6-PD mangel.

Der er set blodig afføring eller diarré hos spædbørn, der ammes af mødre, der er i behandling med sulfasalazin. I de tilfælde hvor udfaldet blev rapporteret, forsvandt den blodige afføring eller diarré hos barnet efter seponering af sulfasalazin hos moderen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Sulfasalazin kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

Mere end 10% af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger.

Bivirkninger kan inddeles i 2 grupper.

Den første er dosisrelateret, afhængig af acetylatorfænotype, og stort set forudsigelig. Til denne gruppe hører kvalme og opkastninger, hovedpine, hæmolytisk anæmi og methæmoglobinæmi.

Den anden gruppe er hypersensitivitetsreaktioner, der principielt er uforudsigelige og som oftest forekommer i begyndelsen af behandlingen. Til denne gruppe hører hududslæt, aplastisk anæmi, lever- og lungedysfunktion samt autoimmun hæmolyse.

Blod og lymfesystem	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Anæmi forårsaget af folsyremangel (megaloblastose, macrocytose, pancytopeni), hæmolytisk anæmi, leukopeni, methæmoglobinæmi.
Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Agranulocytose, thrombocytopeni [†] , aplastisk anæmi, mononucleosislignende reaktion (dvs. pseudomononukleose* [†])
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Knoglemarvsdepression, plasmocytosis
Meget sjælden ($< 1/10.000$, inklusive	Myelodysplastisk syndrom

enkeltstående rapporter)	
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Serumsygdom, ansigtsødem Sjögrens syndrom Anafylaksi*
Metabolisme og ernæring Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Nedsat appetit Akutte angreb af porfyri Folatmangel *†
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Depression Psykose
Nervesystemet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Hovedpine Smagsforstyrrelser, metallisk smag Encephalopati, perifer neuropati, myelitis transversa, forandringer i lugtesans Aseptisk meningitis
Øjne Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Allergisk konjunktivitis Der er i et tilfælde rapporteret gulfarvning af bløde kontaktlinser
Øre og labyrint Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Tinnitus
Hjerte Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$, inklusive enkeltstående rapporter)	Cyanose, pericarditis Myokarditis*†
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Palpitationer, forhøjet blodtryk

Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Blegthed* [†]
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Hoste Dyspnø, pulmonal eosinofili, fibroserende alveolitis, astma bronchiale, interstitiel pneumoni* Orofaryngeal smerte* [†]
Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Kvalme, mavesmerter, sure opstød, opkastning* Pankreatitis, meteorisme, diarré* Pseudomembranøs colitis, opblussen af remitterende colitis ulcerosa*, stomatitis
Lever- og galdeveje Almindelig - meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhandsværende data)	Forhøjede leverenzzymer Nedsat leverfunktion, gulsot* [†] Hepatitis [†] Fulminant hepatitis*, leversvigt*, kolestatisk hepatitis*, kolestase*
Hud og subkutane væv Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$) Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$, inklusive enkeltstående rapporter) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhandsværende data)	Kløe, hudruption Purpura* [†] , urticaria, fotosensibilitet Lupus erythematosus syndrom, exantem, hudcyanose, alopecia Eksfoliativ dermatitis [†] , lichen ruber, toksisk pustulodermi, gul-orange misfarvning af huden* Forandringer i negle Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs): Stevens-Johnsons syndrom (SJS) [†] og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapporteret (se pkt. 4.4). Erytem, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-

	syndromet)* [†] , angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Artralgi Muskulær asteni, Myalgi
Nyrer og urinveje Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Proteinuri Interstitiel nefritis, akut exudativ nefritis, nefrotisk syndrom, hæmaturi, krystaluri [†] , gul-orange misfarvning af urin* Nefrolit*
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig ($\geq 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Reversibel nedsat fertilitet Reversibel oligospermi [†]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Anoreksi, asteni, træthed Fever, døsighed, svimmelhed, reduceret koncentrationsevne, søvnløshed Gulfarvning af kropsvæsker*
Undersøgelser Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)	Induktion af autoantistoffer

* Bivirkninger set efter markedsføring

[†]** se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Symptomer ved overdosering er kvalme, opkastninger, maveproblemer og abdominale smerter. I alvorligere tilfælde kan der ses symptomer relateret til centralnervesystemet som døsigthed, kramper m.m.

Incidens og sværhedsgrad af toksicitet som følge af overdosering er direkte relateret til den totale serumkoncentration af sulfapyridin. Patienter med nedsat nyrefunktion har større risiko for udvikling af forgiftning.

Behandling:

Symptomatisk, evt. ventrikeltømning og aktivt kul.

Ventrikeltømning anbefales i indtil 2,5 timer efter indtagelse af tabletterne.

Rigelig intravenøs væsketilførsel for at fremme diurese og alkalering af urinen med intravenøs natriumbicarbonat.

Patienter bør observeres for oliguri, anuri og udvikling af methæmoglobinæmi eller sulfahæmoglobinæmi.

Ved anuri anvendes dialyse.

Ved udtalt methæmoglobinæmi (cyanose), skal 1-2 mg/kg methylthionin (metylenblåt) eller 2-4 mg toluinblåt indgives langsomt iv. Ved svære sulfahæmoglobinæmi evt. plasmaferese.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

A 07 EC 01 – Aminosalicylsyre og analoger

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Sulfasalazin spaltes bakterielt i colon ved azo-bindingen til de to hovedmetabolitter sulfapyridin og mesalazin (5-aminosalicylsyre).

Sulfasalazins virkning skyldes formentlig det lokalt dannede mesalazins antiinflammatoriske effekt. Endvidere er der vist en immunosupprimerende virkning, der skyldes sulfasalazin, Sulfapyriden og mesalazins hæmning af lymfocyt- og granulocytmetabolismen såvel som hæmning af forskellige enzymsystemer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sulfasalazin spaltes bakterielt ved azo-bindingen til sulfapyridin og mesalazin.

Sulfapyridin absorberes hurtigt og metaboliseres delvist i leveren til inaktivt acetylsulfapyridin og udskilles hovedsageligt i denne form i urinen. Ikke-acetyleret sulfapyridin bindes delvist til serumproteiner og når maksimal serumkoncentration efter 12 timer. Plasma steady state for sulfapyridin nås efter 5 dage; ved seponering af sulfasalazin reduceres serumkoncentrationen til 0 efter 3 dage. Patienter, der acetylerer langsomt, vil muligvis have en øget risiko for at få gastrointestinale bivirkninger.

Mesalazin absorberes i mindre grad; serumkoncentrationen er ca. 1 µg/ml. 20% af dosis udskilles i urinen, hovedsagelig som inaktiv acetyl-5-aminosalicylsyre. Størstedelen, 80%, forbliver i colon og udskilles som mesalazin med fæces.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Efter mere end 50 års klinisk anvendelse kan det konkluderes, at sulfasalazin ud fra et toksikologisk og farmakologisk synspunkt kan betragtes som et sikkert lægemiddel til langtidsbehandling af ulcerativ proctitis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Majsstivelse; magnesiumstearat; silica, kolloid vandfri; povidon.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Plastbeholder.

Salazopyrin 500 mg findes i plastbeholder med 25, 100, 300, 500 eller 5x100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

01375

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. november 1955

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. september 2019