

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin-Heyl®
500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Sulfasalazin

1 magensaftresistente Filmtablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, ovale, magensaftresistente Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) des Erwachsenen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, sollte Sulfasalazin-Heyl täglich eingenommen werden, initial in kleinen Dosen und stufenweise auf die optimale Dosis erhöht werden.

Siehe Tabelle

Bei Patienten, die nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit 2 mal 2 Filmtabletten täglich ansprechen, kann die Dosis auf 3 mal 2 Filmtabletten erhöht werden. Dosierungen über 4.000 mg Sulfasalazin sollten nicht überschritten werden.

Um mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten zu reduzieren, ist eine einschleichende Therapie (beginnend mit einem Viertel oder einem Drittel der Erhaltungsdosis) empfehlenswert, bei der nach 4 Wochen durch wöchentliche Dosissteigerungen die Erhaltungsdosis erreicht wird.

Art und Dauer der Anwendung:

Die Filmtabletten sollten mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit eingenommen und ganz geschluckt werden.

Erfahrungsgemäß setzt die klinische Wirksamkeit innerhalb von 1–3 Monaten ein. Eine zusätzliche Therapie mit schmerzstillenden oder entzündungshemmenden Arzneimitteln kann notwendig sein.

Im Allgemeinen wird Sulfasalazin zur Langzeittherapie eingesetzt. Bei zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit kann es über Jahre eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, Sulfasalazin-Heyl sollte jedoch bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz s. Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

(s. Abschnitt 5.2):

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, Sulfasalazin-Heyl sollte jedoch bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (jünger als 6 Jahre):

Sulfasalazin-Heyl darf Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe auch Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Sulfasalazin-Heyl darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin, seinen Metaboliten oder einem der sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden oder Salicylaten;
- Erkrankungen der blutbildenden Organe;
- akuter intermittierender Porphyrie;
- schwerer Leberinsuffizienz;
- schwerer Niereninsuffizienz;
- Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (Gefahr für das Auftreten einer hämolytischen Anämie);
- vorbestehenden Blutbildveränderungen wie Leuko- oder Thrombozytopenie
- Ileus;
- Stevens-Johnson Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (auch in der Anamnese);

Die gleichzeitige Therapie mit Methenamin ist kontraindiziert.

Sulfasalazin-Heyl ist nicht zur Behandlung systemischer Verlaufsformen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) geeignet.

Sulfasalazin-Heyl darf Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sulfasalazin sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle verabreicht werden.

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-Heyl beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosesstellung 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.

Kontrollen

Vor und während der Behandlung mit Sulfasalazin sollten der Urinstatus, das Blutbild einschließlich der Thrombozyten und des Differenzialblutbilds sowie die Leberfunktion (AP, SGPT) und die Nierenfunktion (Kreatinin) regelmäßig kontrolliert werden. In den ersten 3 Monaten der Therapie wird eine vierzehntägige Kontrolle, vom 4. bis 6. Monat eine monatliche und anschließend eine vierteljährliche Kontrolle empfohlen sowie beim Auftreten von Nebenwirkungen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Sulfasalazin kann zu einem Folsäuremangel führen bzw. einen Folsäuremangel verstärken. Eine Folsäureunterversorgung während der Schwangerschaft wird mit dem Auftreten von Neuralrohr-Defekten (Anencephalie, Spina bifida) in Verbindung gebracht. Es gibt Hinweise, dass bei Einnahme von Sulfasalazin im Dreimonatszeitraum vor Beginn der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Neuralrohr-Defekten bei Kindern besteht. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz sollten daher bei Therapie mit Sulfasalazin eine Folsäure-Supplementierung erhalten (siehe Abschnitt 4.5, 4.6 und 4.8).

Männliche Fertilität

Siehe Abschnitt 4.6

Kinder

Die Therapie mit Sulfasalazin-Heyl sollte bei Kindern nur von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der betreffenden rheumatischen Erkrankung verfügen.

Sulfasalazin-Heyl sollte mit Vorsicht angewendet werden

- bei Patienten, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Veranlagung) oder Asthma bronchiale neigen;

Woche	1.	2.	3.	4. ¹⁾
morgens	–	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)
abends	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Filmtablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)	2 Filmtabletten (1.000 mg Sulfasalazin)

¹⁾ und jede darauf folgende Woche

– bei Patienten mit leichter Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Bei allen Patienten (auch bei benommenen Patienten) ist für ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

Bei Langsamacetylierern kann der Sulfapyridinspiegel toxische Konzentrationen erreichen. Daher wird die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps zu Beginn einer Behandlung mit Sulfasalazin beim Auftreten von Nebenwirkungen empfohlen. Wenn mehrere parallel gegebene Substanzen acetyliert werden müssen und wenn eine rheumatoide Arthritis mit einem Sjögren-Syndrom und/oder anderen Overlap-Syndromen kombiniert ist, ist diese Bestimmung ebenso sinnvoll wie vor der Therapie von Risikopatienten (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Folsäure

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

Eisen

Sulfasalazin und Eisen bilden Chelate. Dies führt zu einer Resorptionshemmung von Sulfasalazin, nicht aber von seinem Metaboliten 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, Rifampicin, Ethambutol) kann die Wirkung von Sulfasalazin verringert werden. Grund hierfür ist die Hemmung des teilweise bakteriellen Abbaus aufgrund der Schädigung der Darmflora.

Anionenaustauscher-Harze

Anionenaustauscher-Harze wie Colestipol oder Colestyramin binden sowohl Sulfasalazin als auch seine 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 hoher Proteinbindung

Die gleichzeitige Einnahme von Methotrexat, Phenylbutazon, Sulfipyrazon oder anderen Arzneistoffen mit hoher Proteinbindung kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

Arzneimittel mit blutschädigender Wirkung

Leukopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie können häufiger und intensiver auftreten. Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin mit anderen möglicherweise hämatotoxischen Arzneistoffen muss eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Ciclosporin

Die kombinierte Anwendung kann zu verringerten Ciclosporinspiegeln führen. Ursache hierfür ist vermutlich die Induktion von Cytochrom P450. Eine Kontrolle und Anpassung der Dosierung 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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfasalazin und anderen hepatotoxischen Arzneistoffen muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe

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

Methenamin

Sulfasalazin darf wegen der möglichen Ausbildung einer Kristallurie nicht zusammen mit Methenamin enthaltenden Präparaten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Sulfasalazin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien limitierten Umfanges weisen nicht auf schädigende Wirkungen bezüglich Schwangerschaft oder embryo-fetaler Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Sulfasalazin-Heyl sollte schwangeren Frauen mit Vorsicht verschrieben werden, vor allem falls sie zum Langsamacetylierer-Phänotyp gehören.

Die Therapie mit Sulfasalazin kann zu Folsäuremangel führen oder einen Folsäuremangel, der durch die zugrunde liegende Krankheit oder Schwangerschaft bedingt ist, verstärken (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.8). 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 wird, wird eine ergänzende Gabe von Folsäure während einer Sulfasalazin-Therapie für Frauen im gebär-

fähigen Alter sowie im ersten Trimenon der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Sulfasalazin und seine Metabolite passieren die Plazenta und werden mit der Muttermilch sezerniert. Die Sulfasalazin-Plasmaspiegel des Fetus 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 neonatalem Ikterus, Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel) entstehen. Sulfasalazin-Heyl sollte stillenden Müttern daher nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Männliche 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. Die Verringerung der Zahl der Spermien beeinflusst nicht die sexuelle Potenz.

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

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

Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Im Einzelfall kann es schwierig sein, Nebenwirkungen zu diagnostizieren, da einige der unerwünschten Reaktionen der Sulfasalazin-Therapie auch Zeichen der Erkrankung sein können. Das Auftreten sollte vorsichtshalber immer dem behandelnden Arzt mitgeteilt werden, da nur er diese Zeichen richtig beurteilen kann.

Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Verringerung der Dosis gemildert oder vermieden werden.

Bei Langsamacetylierern kann der Wirkstoffspiegel erhöht sein. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird daher die Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps empfohlen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.
Sehr selten: Pericarditis, Myocarditis.

Blut und Lymphsystem

Häufig: Folsäuremangel-Anämie (häufig Megaloblastose und Macrozytose).

Gelegentlich: Panzytopenie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Selten: Agranulozytose, aplastische Anämie, Myelosuppression, Plasmozytose, Eosinophilie.

Sehr selten: Myelodysplastisches Syndrom.

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

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Häufig: Schwindel.

Gelegentlich: Parästhesien, Störungen des Geschmacks- und Geruchssinnes.

Selten: metallischer Geschmack.

Sehr selten: zentrale und periphere Neuropathie, Querschnittsmyelitis, aseptische Meningitis.

Augen

Gelegentlich: allergische Konjunktivitis.

Selten: gelbe Verfärbung der Augen.

Sehr selten: Gelbfärbung von Kontaktlinsen.

Ohren

Gelegentlich: Tinnitus.

Atemwege

Gelegentlich: Bronchialasthma, Dyspnoe, Husten.

Selten: fibrosierende Alveolitis, eosinophile Pneumonie.

Sehr selten: Bronchiolitis obliterans.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit.

Häufig: Erbrechen, Diarrhö.

Gelegentlich: Blähungen.

Selten: Pankreatitis, Stomatitis.

Sehr selten: Exazerbation remittierender Colitis ulcerosa.

Nieren und Harnwege

Selten: Hämaturie, Kristallausscheidungen im Urin, gelb-orange Verfärbung des Urins.

Sehr selten: akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Proteinurie.

Haut und Unterhautzellgewebe

Häufig: Pruritus, Exantheme.

Gelegentlich: Urtikaria, Quincke-Ödem, Photosensibilität, Erythem.
Selten: Zyanose der Haut, gelb-orange Verfärbung der Haut, Alopezie, exfoliative Dermatitis.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Arthralgie.
Selten: Myalgie.

Stoffwechsel

Selten: akute Porphyr-Schübe.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: erhöhter Blutdruck.

Sehr selten: Raynaud-Syndrom.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Müdigkeit.

Häufig: Fieber, Schläfrigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit.

Gelegentlich: allgemeines Schwächegefühl.

Immunsystem

Gelegentlich: Induktion von Auto-Antikörpern, Hypogammaglobulinämie, Lupus-erythematoses Syndrom.

Selten: DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, teilweise Reaktionen ähnlich einer Mononucleosis infectiosa oder Serumkrankheit), Anaphylaxie.

Leber und Gallenblase

Häufig: erhöhte Leberenzymwerte.

Selten: Hepatitis.

Sehr selten: fulminante Hepatitis (möglicherweise mit letalem Ausgang).

Geschlechtsorgane

Sehr häufig: bei Männern: Oligospermie, vorübergehend eingeschränkte Zeugungsfähigkeit.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression.

Sehr selten: Psychose.

Die Nebenwirkungen können allgemein in 2 Gruppen aufgeteilt 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.

Im Falle von dosisabhängigen Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Sulfasalazin-Heyl nach 1 Woche Unterbrechung weitergeführt werden, beginnend mit kleinen Dosen, welche langsam unter klinischer Aufsicht erhöht werden.

Die zweite Gruppe besteht aus Überempfindlichkeitsreaktionen, welche nicht vorhersehbar sind und meistens zu Beginn der Behandlung auftreten. Diese Gruppe umfasst Nebenwirkungen wie Hautausschlag,

aplastische Anämie, Störungen der Leber- und Lungenfunktion sowie Autoimmunhä-molyse.

In Fällen von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin-Heyl sofort beendet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

a) 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.

b) Behandlung bei Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung wird bis zu 2,5 Stunden nach der Einnahme der Filmtabletten zu einer Magenspülung geraten. Mittel, die den Verdauungsvorgang beschleunigen, können eventuell die Resorption von Sulfasalazin verringern, wenn die Filmtabletteneinnahme länger als 2,5 Stunden zurückliegt. Sulfasalazin-Heyl und seine Metabolite sind dialysierbar. In Fällen von schwerer Vergiftung oder Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwendung von Sulfasalazin-Heyl sofort beendet 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: M01CX02

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifische Antirheumatika.

Sulfasalazin (Salazosulfapyridin, 5[4-(2-Pyridylsulfamoyl)phenylazo]salicylsäure, SASP) ist eine Azoverbindung des Sulfonamids Sulfapyridin mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz weitgehend aufgeklärt sind und ihre klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis belegt ist, bestehen dennoch Unklarheiten über den eigentlichen Wirkmechanismus.

Sulfasalazin ist bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in die Klasse der Basistherapeutika einzuordnen. Ein wesentlicher Faktor der Wirkung von Sulfasalazin scheint der Einfluss auf die Leukotrien-Synthese, den Arachidonsäurestoffwechsel und die Lipoxygenierung am Ort des entzündlichen Geschehens zu sein. Der Beitrag der antimikrobiellen Wirkung zur Wirksamkeit ist ungeklärt. Diskutiert wird auch ein immunmodulierender Effekt.

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 %.

Metabolismus und Elimination

Ein kleinerer Teil der resorbierten Substanz wird mit dem Urin ausgeschieden, der Rest gelangt über die Galle zurück in den Dünndarm (enterohepatischer Kreislauf). Innerhalb von 2 Tagen nach Einnahme fällt der Serumspiegel auf eine sehr niedrige Konzentration. Der größte Teil der verabreichten Sulfasalazin-Dosis erreicht den Dickdarm und wird durch Darmbakterien in seine Metabolite Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten. Sulfapyridin wird resorbiert, teilweise acetyliert, hydroxiliert 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. Nach Einnahme einer einzelnen Dosis von 2 g Sulfasalazin sind etwa 80 % (70–90 %) der Dosis als ganzes Molekül und 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 schnell mit dem Urin ausgeschieden, primär als Acetyl-5-Aminosalicylsäure. Ein größerer Teil wird über die Fäzes ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2003 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden (cross-over, single-dose, 1.000 mg Sulfasalazin pro Applikation) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende pharmakokinetische Parameter für Sulfasalazin sowie die Metaboliten Sulfapyridin und N-Acetyl-Sulfapyridin:

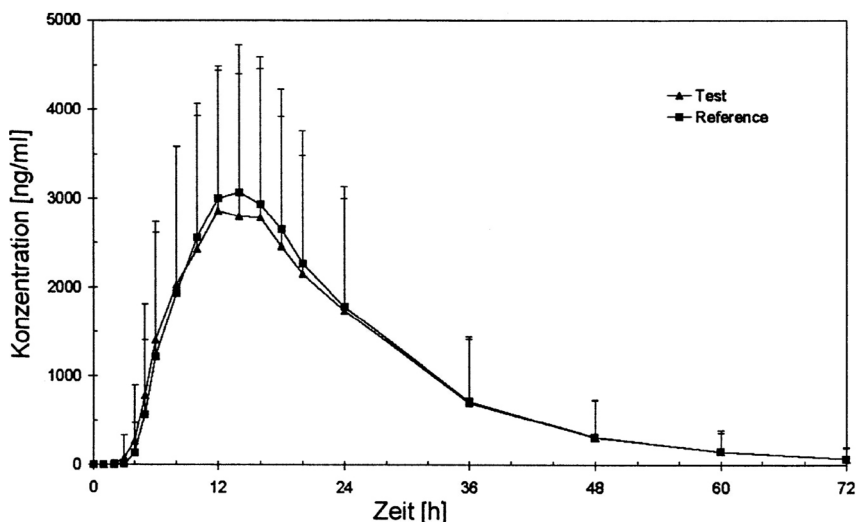
Siehe Tabelle

Sulfasalazin ist ein Prodrug. Zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit wurde der aktive Metabolit Sulfapyridin herangezogen.

Siehe Abbildung

		Sulfasalazin-Heyl	Referenz-Präparat
Sulfapyridin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	3,4 ± 1,7	3,6 ± 1,7
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	12,5 ± 3,7	12,3 ± 2,8
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	67,0 ± 43,5	68,8 ± 44,4
N-Acetyl-Sulfapyridin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	2,3 ± 1,3	2,5 ± 1,6
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	16,6 ± 4,0	16,3 ± 4,0
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	51,3 ± 25,9	53,9 ± 30,4
Sulfasalazin	maximale Plasmakonzentration c_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	5,8 ± 6,1	6,0 ± 5,5
	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	5,4 ± 1,8	5,7 ± 1,3
	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [$\mu\text{g/ml/h}$]	45,6 ± 50,0	44,3 ± 42,2

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Sulfapyridin im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Bei 6-monatigen Studien mit Hunden (250 mg und 500 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Geringe Auswirkungen auf das Hodenepithel wurden nur nach Verabreichung der hohen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden 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 Körpergewicht über einen bestimmten Zeitraum wurde die Arzneimittelgabe 10 Tage lang unterbrochen (neuer spermio-genetischer 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 wurde eine erhöhte Inzidenz von Blasen- und Nieren-Übergangszell-Papillomen bzw. hepatocellulären Adenomen/Karzinomen in Ratten bzw. Mäusen nach einer Behandlung mit Sulfasalazin beobachtet. Die zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Daten weisen nicht auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Sulfasalazin im Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium, Crospovidon, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Natriumcitrat 2 H₂O, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1), Povidon, Propylenglycol, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure, Talkum, Titandioxid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 100 magensaftresistenten Filmtabletten

Originalpackung mit 300 magensaftresistenten Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Heyl Chem.-pharm. Fabrik
GmbH & Co. KG
Kurfürstendamm 178-179
10707 Berlin
Deutschland

Tel.: +49 30 81696-0
Fax: +49 30 8174049
E-Mail: info@hey-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

16573.00.00

9. DATUM DER DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.06.2001

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHTSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt