

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfadiazin-Heyl®
500 mg Tabletten

Wirkstoff: Sulfadiazin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Sulfadiazin
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Toxoplasmose (akute und rezidivierende Form) in Kombination mit Pyrimethamin.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung bei Erwachsenen

Erwachsene nehmen als Initial- und Erhaltungsdosis 50 mg/kg KG/Tag bis maximal 4,0 g (4–8 Tabletten) pro Tag.

Dosierung bei Kindern über 2 Monate

Kinder über 2 Monate erhalten 50–100 mg Sulfadiazin/kg Körpergewicht (maximal 1,5 g pro Tag). Die Initialdosis beträgt bei Kindern über 2 Monate ½ Tagesdosis.

Die Gesamtdosis erfolgt oral in 4 Einzeldosen.

Unter der Therapie ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1.200 ml Urinausscheidung pro Tag). Wenn eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr nicht erreicht werden kann, sollte Natriumhydrogencarbonat verabreicht werden, um das Risiko der Kristallurie zu verringern.

4.3 Gegenanzeigen

Sulfadiazin-Heyl darf nicht angewendet werden bei

- Sulfonamidüberempfindlichkeit,
- Erythema exsudativum multiforme oder DRESS-Syndrom (auch in der Anamnese),
- Stevens-Johnson Syndrom oder toxisch epidermale Nekrolyse (auch in der Anamnese)
- pathologischen Blutbildveränderungen mit Leukopenie und Thrombopenie,
- angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten,
- Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich,
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 25 ml/min/1,73 m²),
- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis),
- akuter Porphyrrie.

Für Mütter frühgeborener Kinder ist Sulfadiazin-Heyl in der Stillzeit kontraindiziert.

Sulfadiazin-Heyl sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- leichten Leber- und Nierenfunktionsstörungen,
- Schilddrüsenfunktionsstörungen,

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamidharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfadiazin 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 Sulfadiazin-Heyl 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 Sulfadiazin darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Sulfadiazin behandelt werden.

Unter der Einnahme von sulfonamidhaltigen Arzneimitteln kann es zur Photosensibilisierung kommen. Dies ist bei starker Sonnenexposition und UV-Licht zu beachten.

Bei Auftreten von Halsentzündungen, Fieber oder grippeartigen Symptomen unter der Therapie müssen sofortige Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es lassen sich verschiedene Arten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten unterscheiden. Eine Möglichkeit ist die Änderung der Konzentration an aktiven Wirkstoffen aufgrund von Konkurrenzreaktionen um die Plasmaproteinbindung. Dabei kann es zur Wirkungsverstärkung anderer Pharmaka kommen (Antikoagulantien, orale Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonharnstoffe, Diphenylhydantoin, Methotrexat, Thiopental) oder zur Wirkungsverstärkung der Sulfonamide (Probenecid, Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate, Sulfapyrazon).

Ferner kann eine direkte Reaktion mit anderen Wirkstoffen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe eines Antazidums wird das Sulfonamid in geringerem Ausmaß resorbiert, bei Gabe von Paraldehyd wird das Sulfonamid schneller metabolisiert, und zusammen mit Hexamethylentetramin (Methenamin) besteht die Gefahr einer Kristallurie. In Kombination mit Mandelsäure steigt über eine Ansäuerung des Urins die Gefahr der Auskristallisation. Schließlich kann die Wirkung des Sulfonamids aufgrund von Konkurrenzreaktionen am Wirkort verändert werden. Antagonistisch wirkende Stoffe ähnlicher Struktur (Benzocain, Procain, Tetracain)

können die Wirkung des Sulfonamids vermindern.

Interaktionen in vitro sind unter anderem möglich mit: Amiphenazol, Chloramphenicol, Chlorpromazin, Gentamicin, Hydralazin, Insulin, Kanamycin, Lincomycin, Methicillin, Methyl dopa, Noradrenalin, Procain, Prochlorperazin, Promazin, Promethazin, Streptomycin, Tetracyclinen, Vancomycin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Sulfadiazin-Heyl in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3.e). Sulfadiazin-Heyl soll daher im ersten Trimenon nicht angewendet werden. Für diesen Zeitraum sollte auf Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen zurückgegriffen werden.

Die Gabe von Sulfonamiden in der Schwangerschaft kann insbesondere bei Frühgeborenen das Risiko einer Hyperbilirubinämie erhöhen. Ab dem 2. Trimenon darf daher eine Kombinationstherapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folsäure nur nach strengster Nutzen-Risikoabwägung erfolgen.

Sulfonamide gehen in die Muttermilch über. Obwohl einige Berichte über unerwünschte Wirkungen von Sulfonamiden bei über die Muttermilch exponierten Säuglingen vorliegen, stellt die durch die Milch aufgenommene Menge für gesunde Säuglinge sehr wahrscheinlich kein besonderes Risiko dar. Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel der Erythrozyten sollten dagegen während der Behandlung nicht gestillt werden.

Für Mütter frühgeborener Kinder ist Sulfadiazin-Heyl kontraindiziert.

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

Sehr selten kommt es zu transitorischer Myopie, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Blut und Lymphsystem

Sehr selten: Blutbildveränderungen mit Thrombo- und Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie, aplastische Anämie, akute hämolytische Anämie.

Augen

Sehr selten: transitorische Myopie.

Gastrointestinaltrakt

Gelegentlich: Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.

Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Kristallurie. Nephrolithiasis kann zu akutem Nierenversagen führen.

Sehr selten: Interstitielle Nephritis.

Haut und Unterhautzellgewebe

Gelegentlich: allergische Reaktionen wie urtikarielle, erythematöse, makulöse und morbilliforme Hautausschläge, Purpura, Photodermatose, Erythema nodosum, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), exfoliative Dermatitis.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), petechiale Hautblutungen, Zyanose aufgrund von Sulf- oder Methämoglobinämie kommt außer beim angeborenen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten oder bei Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich nicht vor.

Stoffwechsel

Selten: Folsäuremangel mit den Symptomen Anämie und Durchfall.

Sehr selten: Hypoglykämie.

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Arzneimittelruhr sowie Kopf- und Gelenkschmerzen

Immunsystem

Sehr selten: DRESS-Syndrom.

Leber und Galle

Selten: Cholestatische Hepatose.

Sehr selten: Fokale oder diffuse Lebernekrose.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

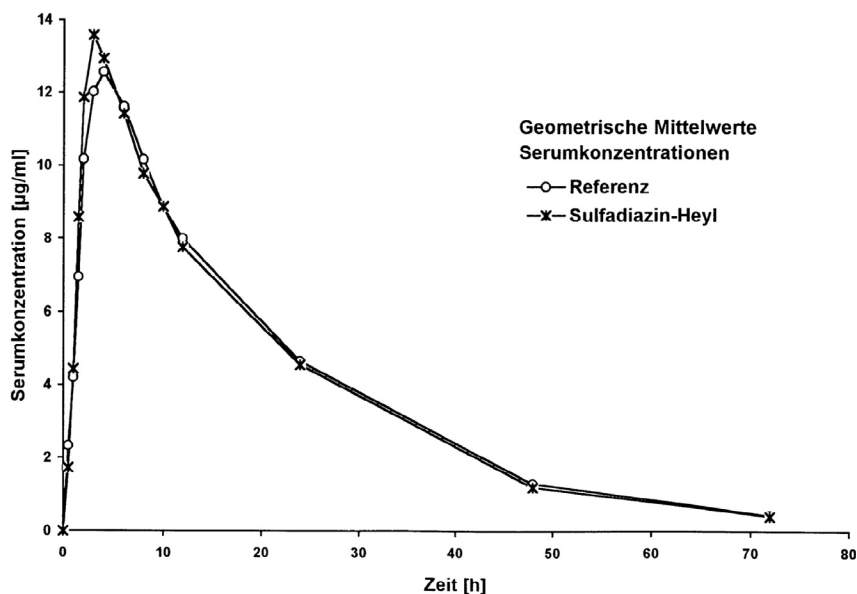
4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome der Überdosierung sind Kristallurie, Oligurie, Anurie, Nausea, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen und Schwindel.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungssymptome müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Auspumpen des Magens, Beschleunigung der renalen Ausscheidung mit forcierter Diurese durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Hämodialyse, Folsäuregabe. Außerdem müssen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.



Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat (wässrige Suspension des Wirkstoffs) in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Bakteriostatisch wirksames Chemotherapeutikum aus der Gruppe der mittellang wirkenden Sulfonamide.

ATC-Code: J01EC02 Sulfadiazin

Sulfadiazin ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der mittellang wirkenden Sulfonamide. Die Wirkung ist bakteriostatisch. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der strukturellen Verwandtschaft der Sulfonamide mit der p-Aminobenzoesäure und der dadurch bedingten Hemmung der Folsäuresynthese der Erreger durch kompetitive Inhibition der Dihydropterinsäuresynthetase.

Resistenzen

Studien zur Resistenzsituation bei Toxoplasma liegen nur wenige vor. Allerdings sind Fälle von Therapieresistenz bei der Behandlung beschrieben. In neuen In-vitro-Untersuchungen sprachen die meisten der genotypisch verschiedenen Stämme von Toxoplasma gondii auf die Gabe von Sulfadiazin an. Nur bei 3 der 17 Arten war die $IC_{50} > 50$ mg/l. Es gibt jedoch keine Hinweise auf Mutationen während der Therapie, die zu einer Resistenz oder veränderten Arzneimittel-Sensitivität führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sulfadiazin ist oral und parenteral anwendbar, Sulfadiazin-Natrium nur parenteral. Nach oraler Gabe wird Sulfadiazin rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Die Plasmaproteinbindung ist ca. 55 % bei einer Serumkonzentration von 100 µg/ml und normalen Plasmaproteinspiegeln, Schwankungsbreite 20–55 %. Maximale Blutspiegel werden nach oraler Gabe innerhalb von 3 bis 6 Stunden erreicht. Zur Pharmakokinetik nach i.v.- und i.m.-Verabreichung von Sulfadiazin liegen keine Angaben vor. Im Liquor betragen die Sulfadiazinkonzentrationen nach oraler Gabe etwa

50 % der korrespondierenden Serumspiegel. Die biologische Halbwertszeit schwankt zwischen 8 und 16,8 Stunden. Sulfadiazin wird in der Leber durch N-Acetylierung und Glukuronisierung metabolisiert. Der Acetylierungsgrad beträgt 15 %. Die Elimination erfolgt renal, vorwiegend über glomeruläre Filtration. Die Ausscheidung erfolgt zunächst rasch, dann langsamer über einen Zeitraum von 2–3 Tagen. 15–30 % der Substanz werden in der acetylierten Form ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt 35 ml/Minute. Alkalisierung des Urins erhöht die Löslichkeit, da Sulfonamide als schwache Säuren stärker in alkalischem Milieu dissoziieren. Die Substanz ist sowohl bei Hämoperfusion als auch bei Peritonealdialyse gut dialysabel.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (Angabe der Werte als Mittelwerte):

	Referenzpräparat	Sulfadiazin-Heyl
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [µg/ml]	13,59	14,38
Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) [h]	4,0	3,0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{∞}) [µg · h/ml]	298,5	292,38

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde an der Maus p.o., s.c. und i.p., an der Ratte i.p. geprüft. Die LD_{50} lag zwischen 1,3–4 g/kg KG.

b) subchronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten über 4–30 Tage ergab eine mäßige Nierentoxizität. Bei sehr hohen Dosen kam es in der Niere zu Konkrementbildung, Degeneration der Tubuli, Nekrosen und gelegentlich zu direkt entzündlichen Reaktionen. Bei der Maus führten sehr hohe Blutspiegelwerte zu hämolytischer Anämie.

c) chronische Toxizität

Es liegen keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität vor (siehe Punkt 4.8 Nebenwirkungen).

d) mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Sulfadiazin ist nicht ausreichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Tests erbrachten keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

e) Reproduktionstoxizität

Sulfadiazin passiert die Plazenta. Zum Geburtstermin liegt das Konzentrationsverhältnis im maternalen/fetalen Blut 2 bis 4 Stunden nach oraler Applikation bei ca. 1,5.

Ungefähr zwei Stunden nach intravenöser Applikation sind die Konzentrationsverhältnisse im mütterlichen und fetalen Blut gleich. 6 bis 8 Stunden nach intravenöser Applikation ist die Konzentration in der Amnionflüssigkeit gleich der im maternalen Blut.

Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen: Bei Ratte und Kaninchen traten nach pränataler Sulfadiazin/TMP-Exposition in hohen Dosierungen vermehrt Gaumenspalten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Calciumbehenat, Crospovidon, Crospovidon.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewandt werden.

Das Verfalldatum ist auf der Packung angegeben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister mit 30 Tabletten
Blister mit 100 Tabletten

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

6814197.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.06.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt