

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Sulfasalazin.

Die 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 Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und/oder lokale Glucocorticoid-Injektionen angesprochen haben.

Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten 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, Art und Dauer der Anwendung

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. Dosierungen von 4000 mg Sulfasalazin sollten nicht überschritten werden.

Kinder (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.

Die Therapie sowie zusätzliche Behandlungen erfolgen unter medizinischer Aufsicht.

Woche	1	2	3	4 ¹⁾
Morgens	–	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1000 mg Sulfasalazin)
Abends	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	1 Tablette (500 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1000 mg Sulfasalazin)	2 Tabletten (1000 mg Sulfasalazin)

¹⁾ und jede darauffolgende Woche

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin, seinen Metaboliten oder einem der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden oder Salicylaten
- Erythema exsudativum multiforme, bestehend oder in der Vorgeschichte
- Porphyrie
- Bestehende Störungen des Blutbildes wie Leukopenie oder Thrombozytopenie
- Ileus
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz
- Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel kann eine hämolytische Anämie auftreten
- Gleichzeitige Behandlung mit Methenamin
- Kinder unter 6 Jahren

Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt für die Behandlung systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sulfasalazin medac sollte ausschließlich unter medizinischer Kontrolle angewendet werden.

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 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 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 sowie beim Auftreten von Nebenwirkungen.

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.

Wie andere Sulfonamide auch kann Sulfasalazin bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) eine Hämolyse verursachen (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Männliche Fertilität

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.

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

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

Bei Langsam-Acetylierern können die Sulfapyridinspiegel toxische Konzentrationen erreichen. Daher sollte bei Risikopatienten (Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen) vor Beginn der Behandlung mit Sulfasalazin der Acetyliererphänotyp bestimmt werden. 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.

Kinder

Die Behandlung sollte nur durch einen Facharzt eingeleitet und begleitet werden, der über ausreichende 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 4.3).

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, Sulfipyrazon oder anderen proteingebundenen Arzneimitteln kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

Myelotoxische Arzneimittel

Leukopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie können häufiger und intensiver auftreten. Deshalb muss eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Azathioprin

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

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

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

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 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 Abschnitt 4.5). 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 mit der Muttermilch sezerniert. 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. Sulfasalazin medac sollte stillenden Müttern daher mit Vorsicht verschrieben werden.

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, potenziell gefährliche 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 Wirkstoffspiegel erhöht sein. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird daher die Bestimmung des Acetyliererphänotyps 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: Myokarditis, Perikarditis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Folsäuremangel-Anämie (Megalo-
blastose, Makrozythämie), Leukopenie
Gelegentlich: Agranulozytose, Panzytopenie,
hämolytische Anämie, Methämoglobinämie,
Thrombozytopenie, mononukleoseartige Re-
aktion
Seiten: Myelosuppression, aplastische An-
ämie, Plasmozytose

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Schläfrigkeit/Benommenheit, Schwin-
del, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Parästhesie, periphere Neuro-
pathie, Störungen des Geschmacks- und
Geruchsinns
Seiten: Metallischer Geschmack
Sehr selten: Aseptische Meningitis, Enze-
phalopathie, Querschnittsmyelitis

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Allergische Konjunktivitis
Seiten: Verfärbung von Kontaktlinsen (ein
Einzelfall von Gelbfärbung weicher Kon-
taktlinsen)

Erkrankungen des Ohrs und des Laby- rinths:

Gelegentlich: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Gelegentlich: Eosinophile Pneumonitis, Hus-
ten, Asthma, Dyspnoe
Seiten: Fibrosierende Alveolitis
Sehr selten: Bronchiolitis obliterans

Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts:

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen, Bauch-
schmerzen
Gelegentlich: Meteorismus, Durchfall, Pan-
kreatitis
Seiten: Stomatitis
Sehr selten: Exazerbation remittierender Co-
litis ulcerosa

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Seiten: Hämaturie, Kristallausscheidungen
im Urin, gelb-orange Verfärbung des Urins
Sehr selten: Akute interstitielle Nephritis,
nephrotisches Syndrom, Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus, Hautausschlag
Häufig: Urtikaria, Photosensibilität
Gelegentlich: Zyanose der Haut, Quincke-
Ödem
Seiten: Alopezie, exfoliative Dermatitis, gelb-
orange Verfärbung der Haut

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (SCARs
– *Severe cutaneous adverse reactions*):
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und To-
xisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe
Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Lupus-erythematoses-Syn-
drom, Myasthenie, Arthralgie
Seiten: Myalgie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen:

Sehr häufig: Anorexie
Seiten: Akute Porphyrerschübe

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Po- lypen):

Sehr selten: Myelodysplastisches Syndrom

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhter Blutdruck
Sehr selten: Raynaud-Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Müdigkeit, Asthenie
Häufig: Fieber
Gelegentlich: Enantherm

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Serumkrankheitartige Erschei-
nungen, Hypogammaglobulinämie, Indukti-
on von Autoantikörpern
Seiten: DRESS-Syndrom (Hautreaktion mit
Eosinophilie und systemischen Symptomen),
die Reaktionen gleichen teilweise einer in-
fektösen Mononukleose oder der Serum-
krankheit; Anaphylaxie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Erhöhte Leberenzymwerte
Gelegentlich: Leberfunktionsstörung
Seiten: Hepatitis
Sehr selten: Fulminante Hepatitis (mögli-
cherweise mit letalem Ausgang)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr häufig: Oligospermie bei Männern,
vorübergehend eingeschränkte Zeugungs-
fähigkeit

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Depression
Sehr selten: Psychose

Die Nebenwirkungen können allgemein in
2 Gruppen unterteilt werden.

Die erste Gruppe ist dosisabhängig, ab-
hängig vom Acetyliererphänotyp und größ-
tenteils vorhersehbar. Diese Gruppe um-
fasst Nebenwirkungen wie Übelkeit und
Erbrechen, Kopfschmerzen, hämolytische
Anämie und Methämoglobinämie.

Die zweite Gruppe besteht aus Überemp-
findlichkeitsreaktionen, welche nicht vor-
hersehbar sind und meistens zu Beginn der
Behandlung auftreten. Diese Gruppe um-
fasst Nebenwirkungen wie Hautausschlag,
aplastische Anämie, Störungen der Leber-
und Lungenfunktion sowie Autoimmunhä-
molyse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen

Die Meldung des Verdachts auf Neben-
wirkungen nach der Zulassung ist von
großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kon-
tinuierliche Überwachung des Nutzen-Risi-
ko-Verhältnisses des Arzneimittels. Ange-
hörige von Gesundheitsberufen sind aufge-
fordert, jeden Verdachtsfall einer Neben-
wirkung dem Bundesinstitut für Arznei-
mittel und Medizinprodukte, Abt. Pharma-
kovigilanz, 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 Sulfapy-
ridinkonzentration im Serum zurückzuführen
sind. Symptome einer Überdosierung kön-
nen sein: Übelkeit, Erbrechen, Magenbe-
schwerden und Bauchschmerzen. Bei wei-
ter fortgeschrittenen Fällen können Symp-
tome des zentralen Nervensystems wie
Benommenheit, Krämpfe etc. auftreten.
Die Sulfapyridinkonzentrationen im Serum
können zur Verlaufskontrolle nach einer
Überdosierung genutzt werden.

b) Behandlung bei Intoxikation
Eine symptomatische Behandlung ist an-
gezeigt, nach Möglichkeit eine Magenspü-
lung und die Gabe von Aktivkohle.
Im Falle einer Überdosierung wird bis zu
2,5 Stunden nach der Einnahme der Tab-
letten zu einer Magenspülung geraten.
Mittel, die den Verdauungsvorgang be-
schleunigen, können die Resorption von
Sulfasalazin verringern, wenn die Tabletten-
einnahme länger als 2,5 Stunden zurückliegt.
Die intravenöse Verabreichung von reichlich
Flüssigkeit zur Anregung der Diurese sowie
die intravenöse Gabe von Natriumhydro-
gencarbonat zur Alkalisierung des Urins.
Patienten sollten auf Anzeichen von Oligu-
rie, Anurie sowie der Entwicklung einer Me-
thämoglobinämie oder Sulfhämoglobinämie
beobachtet werden.

Sulfasalazin medac und seine Metabolite
sind dialysierbar. Im Falle einer Anurie sollte
eine Dialyse durchgeführt werden.
In Fällen von schwerer Vergiftung oder Über-
empfindlichkeitsreaktionen sollte die Anwen-
dung von Sulfasalazin medac sofort beendet
werden. Im Falle von dosisabhängigen Ne-
benwirkungen kann die Behandlung mit Sul-
fasalazin medac nach 1 Woche Unterbre-
chung weitergeführt werden, beginnend mit
kleinen Dosen, welche langsam, möglichst
unter klinischer Aufsicht, erhöht werden.

Einer Methämoglobinämie kann durch Ver-
abreichung von Toluidinblau, 2–4 mg/kg
Körpergewicht i.v., oder Methylenblau,
1–2 mg/kg Körpergewicht i.v., entgegen-
gewirkt werden.

Bei einer schweren Sulfhämoglobinämie ist
eine Plasmapherese indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
intestinale Antiphlogistika.
ATC-Code: A07EC01

Die klinische Wirkung von Sulfasalazin bei
rheumatoider Arthritis wird insbesondere
mit antibakteriellen Effekten, der entzündungs-
hemmenden Wirkung sowie der Ab-
schwächung der Immunreaktion in Verbin-
dung gebracht. Darüber hinaus besitzt
Sulfasalazin eine große Bandbreite von
Wirkungen auf andere biologische Systeme.
Trotzdem ist es schwierig, die Bedeu-
tung jeder einzelnen pharmakologischen
Wirkung abzuschätzen, da die Ätiologie der
aktiven rheumathoiden Arthritis weitgehend
unbekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

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 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 SicherheitAkute Toxizität

Die akute Toxizität von Sulfasalazin ist niedrig. Die LD₅₀-Werte für Mäuse und Ratten liegen über 8–12 g/kg Körpergewicht.

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 Körpergewicht über einen bestimmten Zeitraum wurde die Arzneimittelgabe 10 Tage lang unterbrochen (neuer spermiogener 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 tumor erzeugendes 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 H₂O
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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikflasche aus Polyethylen mit Drehverschluss aus Polypropylen.

Verfügbare Packungsgrößen:

30 Tabletten
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 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

09/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt