

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salazopyrin EN 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sulfasalazin 500 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Salazopyrin EN er gul-oransje, ellipseformede, konvekse tabletter med "KPh" trykket på den ene siden og "102" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige former for revmatoid artritt hvor man ikke kommer til målet med antiinflammatorisk behandling. Ulcerøs kolitt. Morbus Crohn. Pyoderma gangrenosum.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen bør tilpasses individuelt avhengig av pasientens toleranse og behandlingsrespons. Pasienter som ikke tidligere er behandlet med Salazopyrin EN anbefales å øke dosen gradvis i løpet av de første 4 ukene. Tablettene skal svelges hele, ikke knuses eller deles. Tablettene bør tas etter et måltid.

Aktiv revmatoid artritt:

Voksne:

Normal dose: 2 enterotabletter 2-3 ganger daglig. Dosen bør økes over de første 4 ukene som beskrevet i doseringsplanen nedenfor.

	<u>Uke 1</u>	<u>Uke 2</u>	<u>Uke 3</u>	<u>Uke 4 og videre</u>
Morgen	-	1 tablett	1 tablett	2 tabletter
Kveld	1 tablett	1 tablett	2 tabletter	2 tabletter

Barn: Sulfasalazinbehandling hos barn med juvenil revmatoid artritt kan gi symptomer som likner serumsykdom, og anbefales ikke.

Dersom pasienten ikke har respondert tilfredsstillende på behandlingen innen 2-3 måneder, kan dagsdosen økes til 3 g. Erfaringer har vist at en klinisk effekt vanligvis inntreffer i løpet av 1-2 måneders behandling. Samtidig behandling med analgetika og/eller antiinflammatoriske midler kan anbefales, i det minste inntil modifierende effekt på sykdommen er tydelig. Salazopyrin EN har vist seg å ha god effekt og tolereres godt ved langtidsbehandling.

Øvrige indikasjoner:

Voksne: Normaldose: 4-6 tabletter fordelt på 2-4 ganger pr. dag.

Barn: 40-60 mg pr. kg pr. døgn, fordelt på 3-6 doser. Etter ca. 3 uker reduseres dosen gradvis etter tilstanden til den vedlikeholdsdose som holder pasienten fri for besvær, som regel 3-4 tabletter daglig. Behandlingen med denne dose kan etter oppnådd remisjon fortsette i flere år så sant ingen bivirkninger opptrer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, dets metabolitter eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 samt sulfonamider eller salisylater. Akutt intermittent porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner forbundet med myelosuppresjon, inkludert sepsis eller pneumoni, har blitt rapportert. Pasienter som utvikler en ny infeksjon mens de gjennomgår en behandling med sulfasalazin, må overvåkes nøye. Sulfasalazin må seponeres hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon. Det må utvises forsiktighet når bruk av sulfasalazin vurderes hos pasienter med en historie av tilbakevendende eller kroniske infeksjoner eller med underliggende tilstander som kan gjøre pasienter predisponert for infeksjoner.

Kontroll av blodbildet

Kontroll av blodbildet (herunder differensialtelling) og leverfunksjonen anbefales før behandlingen og deretter hver annen uke i de tre første månedene av behandlingen. I de neste tre månedene bør undersøkelsene gjøres hver fjerde uke. Etter dette bør blodbildet og leverfunksjonen undersøkes hver tredje måned.

Interferens med laboratorietester

Det er sett mulig interferens med HPLC-målinger av normetaneprin i urin, som har gitt falsk positive testresultater, i flere rapporter hos pasienter eksponert for sulfasalazin eller dets metabolitt mesalazin.

Sulfasalazin eller dets metabolitter kan interferere med ultrafiolett absorban, spesielt ved 340 nm, og kan gi interferens med noen laboratorieanalyser som bruker NAD(H) eller NADP(H) for å måle ultrafiolett absorban omtrent ved denne bølgelengden. Eksempler på slike analyser kan inkludere urea, ammoniakk, LDH, α -HBDH og glukose. Alaninaminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), kreatinkinase-muskel/hjerne (CK-MB), glutamat dehydrogenase (GD) eller tyroksin kan også vise interferens når sulfasalazinbehandling blir gitt ved høye doser. Konferer med testlaboratoriet om hvilken metode som er brukt. Forsiktighet bør utvises ved tolkning av disse laboratorieresultatene hos pasienter som bruker sulfasalazin. Resultatene bør tolkes i sammenheng med kliniske funn.

Nyrefunksjon

Regelmessig kontroll av nyrefunksjonen anbefales før og under behandlingen. Preparatet må gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og til pasienter med alvorlig allergi eller astma. Sulfasalazin skal ikke gis til pasienter med blodsykdommer med mindre fordelen oppveier ulempen. Kliniske symptomer som sår hals, feber, blekhet, purpura eller gulsott under behandlingen kan indikere myelosuppresjon, hemolyse eller hepatotoksitetet. Behandlingen bør avsluttes i påvente av resultater fra blodprøver. Pasienter med mangel på glukose-6-fosfat-dehydrogenase (G-6-PD) må kontrolleres ofte med hensyn til risiko for hemolytisk anemi.

Folsyremangel

Folsyremangel kan oppstå ved behandling med Salazopyrin EN (se pkt. 4.5). Endringer av blodbildet (f.eks. makrocytose og pancytopeni) som skyldes folsyremangel kan normaliseres ved administrering av folsyre eller folinat (leucovorin).

Overfølsomhetsreaksjoner

Hvis alvorlige toksiske eller overfølsomhetsreaksjoner inntreffer, må preparatet seponeres øyeblikkelig.

Alvorlig, livstruende systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (DRESS)

Alvorlig, livstruende systemiske hypersensitivitetsreaksjoner som DRESS (legemiddelrelatert utslett med eosinofili og systemiske symptomer) er rapportert hos pasienter som har fått sulfasalazin. DRESS forekommer oftest 2-6 uker etter behandlingsstart. Tegn på DRESS er hudutslett som kan utvikle seg til eksfoliativ dermatitt, feber og lymfadenopati (i sjeldne tilfeller før forekomst av utslett), mononukleoselignende syndrom, påvirkning og svikt i ett eller flere indre organer; lunge, lever, nyre, hjerte, bukspyttkjertel og skjoldbruskkjertel) og eosinofili. Andre tegn kan være betydelig nedsatt allmenntilstand, endringer i blodbildet samt ansiktsødem. Ved tegn og symptomer på dette bør pasienten øyeblikkelig utredes, og sulfasalazin bør seponeres.

Livstruende hudreaksjoner

Livstruende hudreaksjoner, som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert ved bruk av sulfasalazin. Eksfoliativ dermatitt er også rapportert ved bruk av sulfasalazin. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner.

Risikoen for SJS eller TEN er størst den første måneden etter behandlingsstart. Ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f. eks progressive hudutslett ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandlingen med sulfasalazin seponeres. Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av det legemidlet som er mistenkt å forårsake SJS eller TEN gir best behandlingsresultat og prognose. Hos pasienter som har utviklet SJS eller TEN ved bruk av sulfasalazin, må behandling med dette preparatet ikke startes opp igjen på noe tidspunkt.

Krystalluri og dannelse av nyrestener

Siden sulfasalazin-behandling kan medføre krystalluri og dannelse av nyrestener må tilstrekkelig væskeinntak opprettholdes.

Mannlig infertilitet

Oligospermi og infertilitet forekommer hos menn som behandles med sulfasalazin. Dette reverseres innen 2-3 måneder etter avsluttet behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Redusert absorpsjon av digoksin har vært rapportert ved bruk sammen med sulfasalazin. Folsyremangel kan oppstå ettersom sulfasalazin hemmer opptaket av folsyre. Sulfasalazin hemmer tiopurin metyltransferase (TPMT), og samtidig administrasjon av sulfasalazin med thiopurin 6-mercaptopurin, eller dens prodrug azatioprin, er rapportert å kunne gi benmargsdepresjon og leukopeni. Samtidig bruk av sulfasalazin og metotrexat hos pasienter med revmatoid artritt endret ikke de farmakokinetiske parametrene for legemiddelet. En økt insidens av gastrointestinale bivirkninger, særlig kvalme, er likevel rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Oral sulfasalazin hemmer absorpsjon og metabolisme av folsyre og kan medføre folsyremangel (se pkt. 4.4). Det har forekommet rapporter om spedbarn som er født med nevralrørsdefekt, og hvor moren har vært eksponert for sulfasalazin under svangerskapet. Det foreligger imidlertid ikke bevis for en årsakssammenheng med sulfasalazin. Reproduksjonsstudier i rotter og kaniner har ikke gitt bekreftelse av skadelige effekter hos avkom. Skadelige effekter på svangerskapsforløpet eller fosteret kan derfor ikke utelukkes. Oral sulfasalazin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den terapeutiske nytten for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming: Sulfasalazin går over i morsmelk. Det er rapportert noen få enkelttilfeller av blodig avføring og diaré hos spebarn som har blitt eksponert for sulfasalazin via morsmelk. Dette opphørte da behandling eller amming ble avsluttet. Preparatet skal ikke brukes ved amming av premature eller når det foreligger neonatal ikterus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Salazopyrin EN har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Noen bivirkninger er doseavhengige og symptomene kan ofte lindres ved å senke dosen. Ca. 75% av de uønskede effektene inntreffer i løpet av de første tre månedene av behandlingen og over 90% kommer i løpet av de første 6 månedene.

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

MedDRA organklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasitære sykdommer	<i>Ikke kjent</i>	aseptisk meningitt, pseudomembranøs kolitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Vanlige</i>	leukopeni
	<i>Mindre vanlige</i>	trombocytopeni [†]
	<i>Ikke kjent</i>	agranulocytose (innen 3 måneder etter behandlingsstart), aplastisk anemi, hemolytisk anemi, mononukleoselignende syndrom [†] , makrocytose, megaloblast anemi, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet system	<i>Ikke kjent</i>	anafylaktisk reaksjon, serumsykdom
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige</i>	nedsatt appetitt
	<i>Ikke kjent</i>	folatmangel [†]
Psykiatriske lidelser disorders	<i>Mindre vanlige</i>	depresjon
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige</i>	svimmelhet, hodepine, smaksforstyrrelser
	<i>Ikke kjent</i>	encefalopati, perifer neuropati, endret luktesans
Sykdommer i øre- og labyrint	<i>Vanlige</i>	tinnitus
Hjertesykdommer	<i>Ikke kjent</i>	myokarditt [†] , cyanose, perikarditt
Vaskulære sykdommer	<i>Ikke kjent</i>	blekhet [†]
Sykdommer i	<i>Vanlige</i>	hoste

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige</i>	dyspne
	<i>Ikke kjent</i>	eosinofil infiltrasjon, fibrøs alveolitt, interstitiell lungesykdom, orofaryngeal smerte [†]
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige</i>	magekatarr, kvalme
	<i>Vanlige</i>	magesmerte, diaré, brekninger
	<i>Ikke kjent</i>	forverret ulcerøs kolitt, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Mindre vanlig</i>	gulsott [†]
	<i>Ikke kjent</i>	leversvikt, fulminant hepatitt, hepatitt [†] , kolestase
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige</i>	purpura [†] , kløe
	<i>Mindre vanlige</i>	alopeci, urtikaria
	<i>Ikke kjent</i>	erytem, eksantem, eksfoliativ dermatitt [†] , lichen planus, fotosensitivitet, legemiddel-utløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) [†] , toksisk pustuloderma
	<i>Svært sjeldne</i>	alvorlige hudbivirkninger (Severe cutaneous adverse reactions (SCARs): Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert [†]
	<i>Vanlige</i>	artralgi
	<i>Ikke kjent</i>	Sjøgrens syndrom, systemisk lupus erythematosus
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Vanlige</i>	proteinuri
	<i>Ikke kjent</i>	krystalluri [†] , hematuri, interstitiell nefritt, nefrolitiasis [†] , nefrotisk syndrom

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Ikke kjent</i>	reversibel oligospermi med mulig infertilitet [†]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige</i>	feber [†]
	<i>Mindre vanlige</i>	ansiktsødemer
	<i>Ikke kjent</i>	gulfarging av hud- og kroppsvæsker
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige</i>	forhøyede leverenzymmer
	<i>Ikke kjent</i>	induksjon av autoantistoffer

[†] Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer: Ligner symptomene fra andre sulfonamider. De mest sannsynlige symptomene er kvalme og oppkast. Det er lite sannsynlig at en overdose med sulfasalazin vil forårsake alvorlig forgiftning, bortsett fra i tilfeller med nedsatt nyrefunksjon.

Behandling: Tømming av mageinnholdet på et tidlig stadium, store mengder i.v. væske for å opprettholde høy diurese, alkalinisering ved bruk av natriumbikarbonat i.v. Risikoen for oliguri og anuri bør tas i betraktning. Dialyse dersom anuri oppstår. I tilfelle methemoglobinemi (cyanose), metylen blå 1-2 mg/kg kroppsvekt langsomt i.v. Ellers symptomatologisk behandling. Muligens utskiftingstransfusjon dersom det foreligger alvorlig sulfahemoglobinemi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarroika, tarmantiseptika og antiinflammatoriske midler, Aminosalisylsyrepreparater, ATC-kode: A07E C01.

Sulfasalazin spaltes ved bakteriell aktivitet i kolon i azoforbindelsen slik at det danner to prinsipale metabolitter, sulfapyridin og mesalazin (5-aminosalisylysyre). Det er vanskelig å oppgi den kliniske relevansen til de ulike aktiviteter fra sulfasalazin, sulfapyridin og mesalazin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Det blir bare absorbert en liten mengde av den sulfasalazin som inntas. Sulfapyridin blir absorbert i kolon. Mesalazin holder seg stort sett i tykktarmen, men om lag 20% av mesalazinen blir absorbert.

Metabolisme: Størsteparten av sulfasalazin når uomdannet tykktarmen, der det spaltes ved bakteriell aktivitet i azoforbindelsen til sulfapyridin og mesalazin.

Eliminasjon: Sulfapyridin blir utskilt via nyrene, uomdannet eller etter hepatisk metabolisme. Mesalazin blir utskilt gjennom feces, men noe blir utskilt i acetylt form via urinen.

Sulfasalazin

Absorpsjon: Ca. 20% i tynntarmen.

Fordeling: Maksimal serumkonsentrasjon oppnås etter 3-6 timer. Proteinbindingen når opp i 99%. Det er betydelige individuelle forskjeller når det gjelder serumkonsentrasjon. Tendensen mot akkumulasjon er moderat: 24 timer etter en enkelt dose sulfasalazin er serumkonsentrasjonen ubetydelig.

Eliminasjon: Utskilt via den enterohepatiske sirkulasjon til ca. 5% systemisk tilgjengelighet. Noen få

prosent av dosen utskilles gjennom urinen.

Sulfapyridin

Absorpsjon: Sulfapyridin absorberes raskt.

Fordeling: Ikke-acetylerert sulfapyridin blir delvis bundet til serumproteiner og når maksimal serumkonsentrasjon etter 12 timer. Steady state i plasma nås i løpet av 5 dager, og tre dager etter seponering av medikamentet er serumkonsentrasjonen nede i null. Pasienter med langsom acetylering har høyere serumnivåer og løper en øket risiko for gastrointestinale bivirkninger, men ikke for andre bivirkninger.

Metabolisme: Blir delvis metabolisert i leveren til acetylsulfapyridin.

Eliminasjon: Utskilles hovedsakelig i form av acetylsulfapyridin gjennom urinen

Mesalazin

Absorpsjon: Mesalazin absorberes i mindre grad.

Fordeling: Serumkonsentrasjon på omlag 1 microgram/ml.

Eliminasjon: 20% av dosen utskilles, hovedsakelig i form av inaktiv acetyl-5-aminosalisylsyre, i urinen.

Størsteparten, 80%, blir i kolon og utskilles som mesalazin og acetyl-5-amino-salisylsyre via feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Maisstivelse
Celluloseacetatftalat
Povidon
Magnesiumstearat
Propylenglykol
Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Makrogol 20 000
Karnaubavoks
Selvemulgerende glyserol-monostearat
Voks, hvit

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En hvit firkantet boks av polyetylen (HDPE), forseglet med en gul skrukork av polypropen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skrukorken beskrevet under punkt 6.5 er spesielt utformet for pasienter med revmatoid artritt. Pakningen er lett å åpne med f.eks. en blyant når hånden har liten gripestyrke.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5162

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juli 1967
Dato for siste fornyelse: 14. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

30.09.2019