

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Salazopyrin EN 500 mg enterotabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 enterotablett innehåller sulfasalazin 500 mg

Hjälpämne med känd effekt

1 enterotablett Salazopyrin EN 500 mg innehåller 5 mg propylenglykol (E 1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv reumatoid artrit som inte kontrolleras med antiinflammatoriska medel. Ulcerös colit. Crohns sjukdom. Pyoderma gangraenosum.

4.2 Dosering och administreringssätt

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Doseringen bör anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad och toleransen.

Patienter som tidigare ej behandlats med Salazopyrin EN rekommenderas att gradvis öka dosen under några veckor. Tabletterna bör lämpligen tas i samband med måltid och fördelas jämnt över dygnet. Salazopyrin EN är en magsaftresistent tablett speciellt avsedd för patienter med aktiv reumatoid artrit samt för patienter som får gastrointestinala biverkningar av Salazopyrin tabletter. Enterotabletterna skall sväljas hela.

Akuta attacker

Vuxna: Allvarliga attacker: 2-4 tabletter 3-4 gånger dagligen.

Måttliga och lätta attacker: 2 tabletter 3-4 gånger dagligen.

Barn: 40-60 mg/kg kroppsvikt och dygn, delat på 3-6 doser.

Profylaktisk behandling

Vuxna: Vid sjukdom i lugnt skede ordineras en underhållsdos som håller patienten besvärsfri, i regel 2 tabletter 2 (-3) gånger dagligen. Behandlingen med denna dos bör fortsätta kontinuerligt, som livslång behandling, såvida inga biverkningar uppträder. Vid försämring höjs dosen till 2 (-4) tabletter 3-4 gånger dagligen.

Barn: 20-30 mg/kg kroppsvikt och dygn, delat på 3-6 doser.

Aktiv reumatoid artrit

Vid behandling av reumatoid artrit ska endast Salazopyrin EN användas. Tabletterna bör

lämpligen intas i samband med måltid.

Vuxna: Doseringen bör anpassas individuellt. Den effektiva dosen varierar mellan 1 och 3 gram per dygn. Den vanligaste doseringen är 2 enterotabletter 2 gånger dagligen. Vid behandlingens inledning är det lämpligt att öka dosen enligt följande tabell:

	Dag 1-4	Dag 5-8	Dag 9 och framåt
Morgon	1 enterotabl.	1 enterotabl.	2 enterotabl.
Kväll	1 enterotabl.	2 enterotabl.	2 enterotabl.

Om patienten inte har svarat på behandlingen inom 2-3 månader, kan dosen höjas till 3 g per dag. Patienter som får biverkningar från mag-tarmkanalen kan tillfälligt minska dosen.

Barn: För närvarande kan någon rekommendation rörande behandling av juvenil kronisk artrit ej ges.

Behandlingskontroll:

Kontroll av blodbild och leverfunktion rekommenderas initialt samt varannan vecka under behandlingens tre första månader. Under nästa tremånadersperiod utförs kontroller var fjärde vecka. Därefter kontrolleras blodbild och leverfunktion var tredje månad. Kontroll av njurfunktion rekommenderas initialt och regelbundet under behandlingen.

Blodbildsförändringar som kan hänföras till folsyrabrist kan normaliseras genom tillförsel av folinsyra (leukovorin).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Akut intermittent porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner som har ett samband med benmärgsdepression, inklusive sepsis och pneumoni, har rapporterats. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med sulfasalazin ska stå under noggrann övervakning. Administreringen av sulfalazin ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Försiktighet ska iakttas när man överväger att använda sulfalazin hos patienter med en anamnes på återkommande eller kroniska infektioner eller med underliggande tillstånd som kan predisponera patienter för infektioner.

Fullständig blodstatus (inkluderat differentialräkning av vita blodkroppar) och kontroll av leverfunktion rekommenderas initialt samt varannan vecka under behandlingens tre första månader. Under nästkommande tremånadersperiod utförs kontroller var fjärde vecka. Därefter kontrolleras blodstatus och leverfunktion var tredje månad eller när det är kliniskt indicerat. Kontroll av njurfunktion (inkluderande urinalys) rekommenderas initialt samt var fjärde vecka under behandlingens tre första månader. Därefter kontrolleras njurfunktion när det är kliniskt indicerat. Förekomst av kliniska symtom såsom halsont, feber, blekhet, purpura eller gulsot vid salazopyrinbehandling kan tyda på benmärgssuppression, hemolys eller hepatotoxicitet. Behandling med sulfasalazin bör avbrytas i väntan på blodprovsresultat, se även avsnitt 4.4 "Interferens med laboratorietester". Blodbildsförändringar som kan hänföras till folsyrabrist kan normaliseras genom tillförsel av folinsyra (leukovorin).

Sulfasalazin bör ges med försiktighet till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och till sådana med svår allergi eller astma.

Eftersom sulfasalazin kan förorsaka hemolytisk anemi bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med G-6-PD-brist.

Desensibilisering kan övervägas hos enstaka patienter med lindrigare överkänslighetsreaktioner. Vid allvarligare reaktioner ska medlet utsättas.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan omfatta engagemang av invärtes organ, t.ex. hepatit, nefrit, myokardit, mononukleosliknande syndrom, hematologiska avvikelser (inklusive hematofagisk histiocytos) och/eller pneumonit, inklusive eosinofil infiltration.

Livshotande hudreaktioner av typen Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid användning av sulfasalazin. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS och TEN utvecklas under behandlingens första veckor. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Salazopyrin EN avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av Salazopyrin EN, får patienten aldrig behandlas med sulfasalazin igen.

Allvarliga livshotande systemiska hypersensitivitets reaktioner såsom läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tar sulfasalazin. Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, så som feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om utslag inte är synbara. Om dessa symtom uppkommer så ska patienten undersökas omedelbart. Behandlingen med sulfasalazin bör avbrytas om en annan orsak till symtomen inte kan fastställas.

Interferens med laborietester

Flera rapporter om eventuell interferens med de vätskekromatografiutförda mätningarna av normetanefrin i urinen som orsakar ett falskt-positivt testresultat har observerats hos patienter som exponerats för sulfasalazin, eller dess metabolit mesalamin/mesalazin.

Sulfasalazin eller dess metaboliter kan störa absorptionen av ultraviolett strålning, särskilt vid 340 nm, och kan orsaka interferens med vissa laborietester som använder NAD(H) eller NADP(H) för att mäta absorptionen av ultraviolett strålning omkring den våglängden. Exempel på sådana tester är tester av urea, ammoniak, laktatdehydrogenas (LDH), alfa-hydroxybutyratdehydrogenas (α -HBDH) och glukos. Det är möjligt att alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), kreatinkinas-muskel/hjärna (CK-MB), glutamatdehydrogenas (GLDH) eller tyroxin också kan uppvisa interferens när behandling med sulfasalazin ges vid höga doser. Rådgör med testlaboriet avseende den använda metoden. Försiktighet bör iakttas vid tolkningen av dessa laborieresultat hos patienter som får sulfasalazin. Resultaten ska tolkas i samband med de kliniska fynden.

Eftersom sulfasalazin orsakar kristalluri och njursten måste adekvat vätskeintag upprätthållas.

Information om hjälpämnen

Salazopyrin EN 500 mg tabletter innehåller propylenglykol (se avsnitt 2).

Exempel på propylenglykolexponering baserat på daglig dos (se avsnitt 4.2) är enligt följande:

- 16 Salazopyrin EN 500 mg tabletter administrerat till en vuxen som väger 70 kg resulterar i en propylenglykolexponering på 1,14 mg/kg/dygn.
- 2 Salazopyrin EN 500 mg tabletter administrerat till ett 6 år gammalt barn som väger 20 kg resulterar i en propylenglykolexponering på 0,50 mg/kg/dygn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nedsatt absorption av digoxin har rapporterats vid samtidig behandling med sulfasalazin.

Folsyrabrist kan uppstå då sulfasalazin hämmar absorptionen av folsyra.

Rifampicin minskar koncentrationen av sulfapyridin i plasma vid sulfasalazinbehandling, sannolikt genom en enzyminducerande effekt. Den kliniska betydelsen är oklar.

Benmargssuppression och leukopeni har rapporterats i samband med att merkaptopurin eller azatioprin och peroralt sulfasalazin administrerats samtidigt. *In vitro*-studier visar att sulfasalazin hämmar tiopurinmetyltransferas (TPMT) vilket deltar i metabolismen av merkaptopurin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på fertilitet.

Graviditet

Reproduktionsstudier på råtta och kanin antyder inte att risk för fosterskador föreligger.

Sulfasalazin passerar via placenta i sådana mängder att fostret kan förväntas ha samma plasmakoncentrationer som modern, vilket kan innebära risk för biverkningar även hos fostret.

Då sulfasalazin ges peroralt hämmas absorptionen och metabolismen av folsyra vilket kan ge folsyrabrist (se avsnitt 4.4). Det har förekommit rapporter om barn med neuralrörsdefekter vars mödrar exponerats för sulfasalazin under graviditeten men sulfasalazins betydelse vid dessa defekter är inte fastställd.

Eftersom risker i samband med användning under graviditet inte helt kan uteslutas bör behandling ges först efter särskilt övervägande.

Amning

Sulfasalazin och sulfapyridin passerar över i modersmjölk i låga nivåer. Försiktighet bör speciellt iakttas när förtidigt födda spädbarn med G-6-PD-brist ammas. Blodig avföring och diarréer har rapporterats hos spädbarn där den ammande kvinnan behandlats med sulfasalazin. I de fall där utfallet rapporterats så upphörde den blodiga avföringen eller diarrén hos spädbarnet när den ammande kvinnan avbröt behandlingen med sulfasalazin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Hos ca en tredjedel av patienterna som behandlas med sulfasalazin uppträder biverkningar, vanligen från mag-tarmkanalen eller huvudvärk. En del av biverkningarna är dosberoende. Ca 75 % av biverkningarna inträffar inom de första tre månaderna efter terapistart.

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Okänd frekvens (Kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet	leukopeni,	trombocytopeni [†]	megaloblastisk anemi, aplastisk anemi.	pancytopeni, hemolytisk anemi, makrocytos, agranulocytos, mononukleosliknan de syndrom* [†]
Immunsystemet		ansiktsödem		anafylaktiska reaktioner, inkluderande enstaka fall av anafylaktisk chock.* angioödem, inkluderat ödem i larynx/farynx. serumsjuka
Metabolism och nutrition	aptitlöshet			folatbrist* [†]
Psykiska störningar		depression		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, smakförändringar			perifer neuropati, aseptisk meningit, encefalopati, luktförändringar
Öron och balansorgan	tinnitus			
Hjärtat				perikardit, cyanos, myokardit* [†]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta	dyspnea		interstitiell lungsjukdom*, fibrös alveolit, eosinofil lunginfiltration, orofaryngeal smärta* [†]
Blodkärl				blekhet* [†]
Magtarmkanalen	magsmärtor, illamående, uppkördhet, diarré, kräkningar			pankreatit, försämring av ulcerös kolit

Lever och gallvägar			ikterus [†]	hepatit [†] , leversvikt*, fulminant hepatit*, kolestas*
Hud och subkutan vävnad	urtikaria, klåda, purpura [†]	alopeci	epidermal nekrolys (Lyell's syndrom) [†] , Stevens-Johnsons syndrom (SJS) [†] , nagelförändringar	läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)* [†] , exantem, erytem, exfoliativ dermatit, fotosensibilitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi			SLE-syndrom
Njurar och urinvägar	proteinuri		nefrit.	nefrotiskt syndrom, hematuri, kristalluri [†] , interstitiell nefrit, nefrolitiasis*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	reversibel oligospermi [†]			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber [†]			gulfärgning av hud och kroppsvätskor har rapporterats och därmed även gulfärgning av mjuka kontaktlinser
Undersökningar	övergående förhöjning av leverenzymmer			induktion av autoantikroppar

* biverkningen identifierad efter marknadsintroduktion

[†] se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs); Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Det kan ibland vara svårt att skilja mellan läkemedelsbiverkan och komplikationer till grunderjukdomarna, särskilt när dessa manifesterar sig i andra organsystem. Fall av aseptisk meningit har endast rapporterats hos patienter med reumatisk sjukdom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

25 g sulfasalazin till vuxen gav efter tidig ventrikeltömning lindrig intoxikation.

Följande gäller för sulfonamider i allmänhet:

Toxicitet: Enstaka förtäring av stor mängd har i sällsynta fall medfört allvarlig förgiftning. 43 g under 24 timmar till vuxen gav letal intoxikation (sulfhemoglobinemi och methemoglobinemi). OBS! förekomst av allergiska symtom. Risk för kärnikterus hos nyfödda.

Symptom: Illamående, kräkningar. Kristalluri, hematuri, oliguri och anuri. Hypoglykemi, i enstaka fall methemoglobinemi, cyanos, leverpåverkan, sulfhemoglobinemi. CNS-påverkan. Överkänslighetsreaktioner såsom blodbildsförändringar (letal agranulocytos), urtikaria, polyneurit, cerebrala symtom.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning i tidigt skede, kol. Riklig i.v. vätsketillförsel så att diuresen hålles hög, alkanisering med natriumbikarbonat i.v. Risken för oliguri och anuri måste observeras. Vid anuri dialys. Vid uttalad methemoglobinemi (cyanos) metyltionin 1-2 mg/kg långsamt i.v. Behandling i övrigt symptomatisk. Vid svår sulfhemoglobinemi ev utbytestransfusion.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, *ATC-kod:* A07E C01

Sulfasalazin har en antiinflammatorisk, immunosuppressiv och antibakteriell effekt och används för hämning av inflammatoriska tillstånd framför allt lokaliserade till tarmslemhinnan.

Den huvudsakliga effekten av sulfasalazintillförsel anses vara en antiinflammatorisk verkan av lokalt bildat mesalazin. Dessutom är en immunosuppressiv effekt påvisad genom hämning av lymfocyt- och granulocytmetabolismen såväl som hämning av olika enzymsystem via alla tre komponenterna (sulfasalazin, sulfapyridin, mesalazin). Möjligen kan också den bakteriostatiska aktiviteten av lokalt i kolon bildat sulfapyridin ha klinisk effekt. Både den aeroba och den anaeroba bakteriefloran påverkas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid peroral tillförsel sker en partiell absorption (ca 20 % av given dos) i tunntarmen med efterföljande utsöndring via enterohepatisk cirkulation. Maximal serumkoncentration nås efter 3-6 timmar, proteinbindningsgraden är ca 99 %. De individuella skillnaderna i serumkoncentration är stora. Tendensen till ackumulation är måttlig, 24 timmar efter engångsdos av sulfasalazin är serumkoncentrationen obetydlig. I urin utsöndras några procent av dosen.

Sulfasalazin spjälkas av tarmbakterierna i kolonlumen till två huvudmetaboliter, sulfapyridin och mesalazin (5-aminosalicylsyra). Sulfapyridin absorberas snabbt, metaboliseras delvis i

levern till inaktivt acetylsulfapyridin och utsöndras huvudsakligen som sådan i urinen. Icke acetylerat sulfapyridin är delvis bundet till serumproteiner och når maximal serumkoncentration efter 12 timmar. Sulfapyridin uppvisar en viss tendens till ackumulation; först 3 dygn efter utsättandet har serumkoncentrationen helt försvunnit.

Acetyleringsgraden av sulfapyridin är genetiskt betingad. Patienter med långsam acetylering får högre serumkoncentration av fritt sulfapyridin och därmed större tendens till bieffekter.

Mesalazin (5-aminosalicylsyra) absorberas i mindre grad, serumkoncentrationen är ca 1 µg/ml. I urinen utsöndras 15 % av dosen. Huvudparten, 75 %, stannar i kolonlumen och utsöndras som 5-aminosalicylsyra med feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat

Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

Cellulosaacetatftalat

Propylenglykol (E 1520)

Vitt bivax

Karnaubavax

Glycerolmonostearat

Makrogol 20 000

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Tabletterna är godkända för maskinell dosdispensering. Den maximala hållbarheten utanför originalförpackningen är 1 månad för enterotabletterna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk med skruvlock av HD-polyeten respektive polypropen, 100 st och 300 st. Locket har en skåra så att t. ex en penna kan förenkla öppnandet.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

74100

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1964-11-25 / 2009-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25