

Gerenvooidere versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 30 december 2013**
Bladzijde : 1**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sulfasalazine 500 PCH, maagsapresistente tabletten 500 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sulfasalazine 500 PCH bevat 500 mg sulfasalazine (salazosulfapyridine) per maagsapresistente tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten.

Ovaal, oranje tot lichtbruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

- Lichte tot matig ernstige colitis ulcerosa en enteritis regionalis (M.Crohn) en ter voorkoming van recidieven hiervan. Bij de ernstige vormen ter ondersteuning van de gebruikelijke therapie. Na het intreden van een duidelijke verbetering kan met sulfasalazine worden volstaan.
- Reumatoïde artritis, wanneer niet kan worden volstaan met prostaglandinesynthetaseremmers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient te worden aangepast aan het bereikte effect van de behandeling en de tolerantie van de patiënt ten opzichte van het geneesmiddel. Het verdient aanbeveling de tabletten regelmatig, verspreid over de dag, bij voorkeur bij de maaltijd in te nemen. Bij patiënten, niet eerder met Sulfasalazine 500 mg behandeld, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verhogen. De acetylatorstatus van de patiënt speelt een belangrijke rol. Langzame acetylerders hebben hogere sulfapyridinespiegels en daardoor meer kans op bijwerkingen.

De maagsapresistente tablet moet in zijn geheel worden ingenomen en mag niet worden gebroken of gekauwd.

Dosering***Bij colitis ulcerosa en morbus Crohn:***

Begin dosering:

Volwassenen: 4-12 tabletten per dag.

Gerenvooiderde versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 30 december 2013****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 2**

Kinderen onder 8 jaar: 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Onderhoudsdosering:

2-4 tabletten per dag gedurende 3-6 maanden.

Bij reumatoïde artritis:

De gebruikelijke dosering is 2-4 tabletten per dag, verdeeld over 2 doseringen. Het verdient aanbeveling volgens onderstaand insluipschema de medicatie te starten:

1e week: 's middags 1 tablet

2e week: 's morgens en 's middags 1 tablet

3e week: 's morgens 1 tablet en 's middags 2 tabletten

4e week: 's morgens en 's middags 2 tabletten.

Bij onvoldoende resultaat na 2 maanden kan de dosis verhoogd worden tot 6 tabletten per dag; hierbij dient echter de patiënt nauwkeurig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Doseringen van meer dan 8 tabletten dienen zoveel mogelijk vermeden te worden, gezien de verhoogde kans op bijwerkingen. Dit geldt voor alle indicaties.

Wijze van gebruik

De tabletten in zijn geheel zonder te kauwen met vloeistof innemen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor zijn metabolieten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- glucose-6- fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie
- ernstige lever- en nierfunctiestoornissen
- overgevoeligheid voor sulfonamiden en/of salicylaten
- acute intermitterende porfyrie
- kinderen jonger dan 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met sulfasalazine dient te geschieden onder deskundig medisch toezicht. Een volledige analyse van het bloedbeeld, inclusief een differentiële leukocytentelling en leverfunctietesten, dient uitgevoerd te worden alvorens gestart wordt met sulfasalazine en iedere twee weken gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Gedurende de volgende drie maanden dienen dezelfde onderzoeken iedere maand uitgevoerd te worden en daarna eens per iedere drie maanden en indien klinisch noodzakelijk. Onderzoek naar de nierfunctie (inclusief een analyse van de urine) dient bij alle patiënten initieel en ten minste maandelijks gedurende de eerste drie maanden van de behandeling uitgevoerd te worden. Daarna dient de patiënt bij klachten altijd medisch gecontroleerd te worden. De aanwezigheid van klinische symptomen zoals een zere keel, koorts, bleekheid, purpura of geelzucht tijdens de behandeling met sulfasalazine kan een indicatie zijn voor myelosuppressie, hemolyse of levertoxiciteit. Stop de behandeling met sulfasalazine in afwachting van de bloedsuitslagen.

Gerenvooiderde versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 30 december 2013**
Bladzijde : 3

Sulfasalazine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige allergie of astma. Bij ernstige toxische of overgevoeligheidsreacties dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Bij overgevoeligheid kan soms na enkele weken de sulfasalazine therapie evenwel hervat worden, mits er met een geleidelijke insluipdosering wordt begonnen.

Sulfasalazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie.

Tijdens de behandeling met sulfasalazine zijn ernstige en in enkele gevallen fatale huidreacties gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson Syndrome (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen en moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op huidreacties. Het grootste risico op SJS en TEN loopt men in de eerste maand van de behandeling. Als tekenen van SJS of TEN voorkomen (b.v. progressieve huiduitslag, vaak met blaren of mucosale laesies), dient behandeling met sulfasalazine gestaakt te worden. De beste resultaten bij het behandelen van SJS of TEN worden verkregen door een vroege diagnose en het direct staken van elk verdacht geneesmiddel. Eerder stoppen met het geneesmiddel wordt geassocieerd met een betere prognose. Indien een patiënt SJS of TEN ontwikkeld heeft bij het gebruik van sulfasalazine, dan mag het gebruik van sulfasalazine in geen geval meer herstart worden in deze patiënt.

Ernstige, levensbedreigende, systemische overgevoeligheidsreacties, zoals het DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen), zijn gemeld bij het gebruik van sulfasalazine. Het is belangrijk om op te merken dat vroege manifestaties van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn terwijl uitslag niet evident is. Indien dergelijke symptomen aanwezig zijn, dient de behandeling met sulfasalazine gestaakt te worden en de patiënt onderzocht te worden. Behandeling met sulfasalazine mag alleen herstart worden indien een andere herkomst van de symptomen kan worden vastgesteld.

Kruisovergevoeligheid met sulfonamiden en geneesmiddelen met een para-aminogroep (zoals sommige diuretica en orale antidiabetica) kan voorkomen. Tevens bestaat de mogelijkheid van een gele verkleuring van de huid en (alkalische) urine.

Orale sulfasalazine remt de absorptie en het metabolisme van foliumzuur en kan foliumzuurdeficiëntie veroorzaken waardoor het mogelijk ernstige bloedbeeldafwijkingen kan veroorzaken (bijvoorbeeld macrocytose en pancytopenie) (zie ook 4.5).

Omdat sulfasalazine kristalurie en de vorming van nierstenen kan veroorzaken, dient voldoende vloeistof te worden ingenomen.

Het gebruik van sulfasalazine bij kinderen met systemische juveniele reumatoïde artritis kan resulteren in serumziekte-achtige reacties. Daarom wordt het gebruik van sulfasalazine bij deze patiënten niet aangeraden.

Gerenvoieerde versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 30 december 2013**
Bladzijde : 4**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Antibiotica, die de darmflora beïnvloeden, remmen de omzetting van sulfasalazine.
Salicylaten, ijzer en colestyramine kunnen de absorptie van het werkzame bestanddeel beïnvloeden.
In vitro studies hebben aangetoond dat sulfasalazine thiopurine methyltransferase (TPMT) inhibeert.
Hoewel het mechanisme *in vivo* onduidelijk is, kunnen beenmergdepressie en leukopenie optreden
wanneer thiopurine 6-mercaptopurine of zijn prodrug (azathioprine) samen met sulfasalazine worden
toegediend.

Gelijktijdig gebruik van oraal sulfasalazine en methotrexaat door patiënten met reumatoïde artritis
verandert de kinetiek van beide middelen niet. Er is echter wel sprake van een toename van de
gastrointestinale bijwerkingen, met name een toename van misselijkheid.

Bij gelijktijdig gebruik van oraal sulfasalazine met foliumzuur of digoxine kan een verminderde absorptie van
deze laatste optreden, wat kan resulteren in subtherapeutische doseringen.

Een versterking van het effect van orale anticoagulantia en orale antidiabetica kan optreden. Diverse
mechanismen kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**Zwangerschap**

Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat sulfasalazine in klinische doseringen een schadelijke werking
heeft op het ongeboren kind gedurende de zwangerschap. Oraal sulfasalazine remt de absorptie van
foliumzuur en kan foliumzuurdeficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.5). De mogelijkheid op een nadelig
effect kan niet volledig worden uitgesloten. Sulfasalazine PCH 500 mg tabletten kunnen volgens
voorschrift worden gebruikt indien noodzakelijk; hoge doseringen alleen indien strikt noodzakelijk..

Borstvoeding

Sulfasalazine en sulfapyridine worden in lage hoeveelheden in de moedermelk aangetoond. Tot nu toe
zijn er geen aanwijzingen voor schadelijke effecten voor de zuigeling bij gebruik in klinische doseringen.
Salazopyrine E.C. kan tijdens de lactatieperiode worden toegepast in doseringen tot 2 gram per dag.
Oplettendheid is echter geboden, in verband met het risico van verhoging van vrij bilirubine, met name
bij premature kinderen en bij kinderen met G-6-PD deficiëntie. In het sporadische geval van bloed in de
ontlasting of diarree bij de zuigeling, dient borstvoeding te worden gestopt.

Vruchtbaarheid

Oligospermie en infertiliteit kunnen optreden bij mannen die met sulfasalazine worden behandeld. Dit
effect blijkt reversibel binnen 2 tot 3 maanden na discontinuering van de medicatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van dit product op de rijvaardigheid en het vermogen om

Gerenvooidere versie

SULFASALAZINE 500 PCH maagsapresistente tabletten	
MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 30 december 2013
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 5

machines te gebruiken. Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke optreden van duizeligheid, welke bijwerking zich incidenteel kan voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Sommige bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en deze symptomen verminderen dan ook indien de dosering verlaagd wordt.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequenties	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Aseptische meningitis, pseudomembraneuze colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Leukopenie
	Soms	Trombocytopenie*
	Niet bekend	Hemolytische anemie, macrocytose, agranulocytose, aplastische anemie, megaloblastische anemie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie, serumziekte, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Anorexie, foliumzuurdeficiëntie
Psychische stoornissen	Soms	Depressie
	Niet bekend	Irritatie, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornissen
	Niet bekend	Encefalopathie, perifere neuropathie, convulsies, ataxie, reukstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen	Niet bekend	Cyanose, pericarditis
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
	Soms	Dyspnoe
	Niet bekend	Pulmonale eosinofilie en fibroserende alveolitis, interstitiële longziekte

Gerenvooiderde versie

SULFASALAZINE 500 PCH maagsapresistente tabletten		
MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS	Datum	: 30 december 2013
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde	: 6

Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Maagklachten, misselijkheid
	Vaak	(boven)buikklachten, diarree, braken
	Niet bekend	Mucositis (mondulcera, stomatitis), verergering van colitis ulcerosa, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen, fulminante hepatitis, hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
	Soms	Alopecia, urticaria
	Zeer zelden	Toxische epidermale necrolyse (TEN)*, syndroom van Stevens-Johnson*
	Niet bekend	Erytheem, exantheem, exfoliatieve dermatitis*, periorbitaal oedeem, lichen planus, fotosensibiliteit, toxische pustulosis, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie
	Niet bekend	Systemische lupus erythematosus, Sjögren syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Proteïnurie
	Niet bekend	Kristalurie*, hematurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Reversibele infertiliteit (oligospermie) (zie rubriek 4.6)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts
	Soms	Gezichtsoedeem
	Niet bekend	Gele verkleuring van de huid en lichaamsvloeistoffen
Onderzoeken	Soms	Temperatuurverhoging, verhoogde leverenzymen
	Niet bekend	Auto-antistof-positief

* zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

Gerenvooiderde versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 30 december 2013**
Bladzijde : 7**4.9 Overdosering**

Na het innemen van een overdosering zullen gastrointestinale klachten bestaande uit misselijkheid, braken en diarree op de voorgrond staan. Daarnaast kunnen hoofdpijn en duizeligheid optreden. Soms wordt methemoglobinemie of sulfhemoglobinemie waargenomen. Bij grotere hoeveelheden kan nierbeschadiging optreden door kristalvorming van het slecht oplosbare sulfapyridine en zijn acetylderivaten. Hoge doses sulfonamiden hebben een hypoglykemisch effect.

De behandeling bestaat uit het ledigen van de maag (door de patiënt te laten braken of de maag te spoelen) waarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) worden toegediend en de patiënt laten drinken. Ruime vochttoevoer is van belang om nierbeschadiging te beperken.

Door extra vocht intraveneus toe te dienen kan men de eliminatie versnellen. De oplosbaarheid van sulfapyridine en zijn derivaten wordt nauwelijks verhoogd door alkaliseren van de urine. Verdere symptomen dienen symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: aminosalicylzuur en soortgelijke middelen.
ATC-code: A07E C01.

Sulfasalazine wordt gebruikt bij de behandeling van inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis. Sulfasalazine is een azo-verbinding van 5-aminosalicylzuur en sulfapyridine. Na orale inname van het sulfasalazine wordt slechts een beperkt gedeelte in de dunne darm geabsorbeerd. Het grootste gedeelte wordt naar het colon getransporteerd, alwaar de azobinding onder invloed van bacteriële enzymen gesplitst wordt in sulfapyridine en 5-aminosalicylzuur.

Naar alle waarschijnlijkheid is 5-aminosalicylzuur bij inflammatoire darmziekten het werkzame bestanddeel dat lokaal door direct contact met de darmmucosa zijn werking uitoefent, waarbij slechts lage plasmaconcentraties worden bereikt. Het sulfapyridine fungeert met name als drager en is verantwoordelijk voor een deel van de bijwerkingen. Het werkingsmechanisme bij reumatoïde artritis is niet bekend.

Waarschijnlijk is sulfapyridine en/of sulfasalazine verantwoordelijk voor de werking, maar zeker niet 5-aminosalicylzuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sulfapyridine wordt geabsorbeerd en in de lever geacetyleerd. Hierbij speelt de acetylatorstatus van de patiënt een belangrijke rol. Langzame acetyleerders hebben hogere sulfapyridine spiegels en daardoor meer kans op bijwerkingen.

Gerenvoieerde versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 30 december 2013****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 8**

Drie dagen na het stopzetten van de medicatie is geen sulfapyridine in het serum meer aantoonbaar. Het merendeel van 5-aminosalicylzuur wordt onveranderd met de faeces uitgescheiden. De rest wordt geabsorbeerd en wordt in de geacetyleerde vorm met de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maiszetmeel, voorverstijfseld aardappelzetmeel, natriumzetmeelglycolaat (uit aardappelzetmeel), microkristallijne cellulose (E460 i), talk (E553b), magnesiumstearaat (E572), methacrylzure ethylacrylaat copolymeer, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat, polyethyleenglycol, "Antischuimemulsie" (bevat polydimethylsiloxaan, sorbinezuur (E200), colloïdaal siliciumdioxide (E551) en methylcellulose (E461)), ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kunststofpotten (HDPE) en blisterverpakkingen (PVC/Alu).

Sulfasalazine 500 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 30, 50 en 90 tabletten, in potten à 90, 250 en 1000 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Gerenvooidere versie**SULFASALAZINE 500 PCH
maagsapresistente tabletten****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 30 december 2013****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 9****6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09645

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 4 september 1981.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 januari 2014.

1213.14v.LP