

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SALAZOPYRINE E.C. tablet, maagsapresistente tabletten 500 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 500 mg sulfasalazine.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet, maagsapresistent

#### *Beschrijving*

Oranjegeel gekleurde, ovaalvormige tabletten aan de ene zijde gemarkeerd met “KPh” en aan de andere zijde met “102”.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Salazopyrine E.C. tablet, maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn;
- Actieve progressieve reumatoïde artritis die niet reageert op een behandeling met niet-steroïde antiflogistica.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

De sulfasalazinedosering dient individueel te worden aangepast aan het bereikte effect van de behandeling en de tolerantie van de patiënt voor het geneesmiddel. Het verdient aanbeveling de tabletten regelmatig, gespreid over de dag, bij voorkeur na de maaltijd in te nemen. Bij patiënten die niet eerder met Salazopyrine E.C. tablet zijn behandeld verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verhogen. De acetylatorstatus van de patiënt speelt een belangrijke rol. Langzame acetyleerders hebben hogere sulfapyridine spiegels en daardoor meer kans op bijwerkingen. De maagsapresistente tablet dient in zijn geheel te worden ingenomen en mag niet worden gebroken of gekauwd.

#### Dosering

*Bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn:*

Begin dosering: 2-6 gram (4-12 tabletten) per dag, kinderen onder 8 jaar 50 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Onderhoudsdosering: 1-2 gram (2-4 tabletten) per dag gedurende 3 tot 6 maanden.

*Bij reumatoïde artritis:*

Twee gram per dag; tweemaal daags 2 tabletten. Bij onvoldoende resultaat na 2 maanden kan de dosis worden verhoogd tot 3 gram (6 tabletten) per dag; hierbij dient echter de patiënt nauwkeurig te worden gecontroleerd (zie 4.4).

Het verdient aanbeveling volgens onderstaand insluipschema de medicatie te starten.

	<u>1e week</u>	<u>2e week</u>	<u>3e week</u>	<u>4e week</u>
's morgens		1 tablet	1 tablet	2 tabletten
's middags	1 tablet	1 tablet	2 tabletten	2 tabletten

Doseringen van meer dan 4 gram (8 tabletten) per dag dienen zoveel mogelijk vermeden te worden, gezien de verhoogde kans op bijwerkingen. Dit geldt voor alle indicaties.

#### 4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor zijn metabolieten, voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor sulfonamiden of salicylaten
- Acute intermitterende porfyrie
- Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen
- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G-6-PD) deficiëntie
- Kinderen jonger dan 2 jaar

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Sulfasalazine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige allergie of astma.

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.

Bij ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen inwendige organen betrokken raken, zoals hepatitis, nefritis, myocarditis, mononucleosis-achtig syndroom (d.w.z. pseudomononucleosis), hematologische afwijkingen (inclusief hematofagische histiocytose) en/of pneumonitis inclusief eosinofiele infiltratie.

Bij ernstige toxische of overgevoeligheidsreacties dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Bij overgevoeligheid kan soms na enkele weken de sulfasalazinetherapie evenwel hervat worden, mits er met een geleidelijke insluipdosering wordt begonnen.

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 dienen te worden ingelicht over de tekenen en symptomen en dienen nauwkeurig gecontroleerd te 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 infecties die verband houden met myelosuppressie, waaronder sepsis en pneumonie, zijn

gemeld. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met sulfasalazine dienen nauwgezet te worden gecontroleerd. De toediening van sulfasalazine dient te worden gestaakt als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het overwegen van het gebruik van sulfasalazine bij patiënten met een voorgeschiedenis van herhaalde of chronische infecties of met onderliggende aandoeningen die patiënten kunnen predisponeren voor infecties.

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 bloeduitslagen (Zie rubriek “Interferentie met laboratoriumonderzoek”).

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.

#### Interferentie met laboratoriumonderzoek

Gebruik van sulfasalazine kan leiden tot vals positieve testresultaten wanneer urine normetanefrine wordt gemeten door middel van vloeistofchromatografie met electrochemische detectie, vanwege de gelijkensis in de chromatogrammen van normetanefrine en een metaboliet van mesalamine. Een alternatieve, selectieve analysemethode voor normetanefrine dient te worden overwogen.

Sulfasalazine of de metabolieten ervan kunnen de ultraviolette absorptie verstoren, met name bij 340 nm, en kunnen interferentie veroorzaken met bepaalde laboratoriumtests waarbij NAD(H) of NADP(H) wordt gebruikt om ultraviolette absorptie rond die golflengte te meten. Voorbeelden van dergelijke tests zijn ureum, ammonia, LDH,  $\alpha$ -HBDH en glucose. Het is mogelijk dat alanineaminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), creatinekinase-spier/hersenen (CK-MB), glutamaatdehydrogenase (GLDH) of thyroxine ook interferentie vertonen wanneer sulfasalazine in hoge doses wordt toegediend. Overleg met het testlaboratorium in verband met de gebruikte methodologie. Bij patiënten die sulfasalazine toegediend krijgen is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van deze laboratoriumresultaten. De resultaten moeten in samenhang met klinische bevindingen worden beoordeeld.

#### **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 gastro-intestinale 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

Er zijn meldingen van zuigelingen met defecten aan de neurale buis die zijn geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan sulfasalazine. De rol van sulfasalazine bij deze stoornissen is niet aangetoond.

Oraal sulfasalazine remt de absorptie van foliumzuur en kan foliumzuurdeficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.5). Omdat de mogelijkheid op een nadelig effect niet volledig uitgesloten kan worden, dient Salazopyrine E.C. tablet alleen ingenomen te worden indien strikt noodzakelijk.

Dierstudies geven geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit.

##### 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. Opletten 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 het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines 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 zijn als volgt ingedeeld in categorieën op basis van de frequentie waarin zij voorkomen:

<i>Zeer vaak: <math>\geq 1/10</math> (<math>\geq 10\%</math>)</i>
<i>Vaak: <math>\geq 1/100</math> en <math>&lt; 1/10</math>, (<math>\geq 1\%</math> en <math>&lt; 10\%</math>)</i>
<i>Soms: <math>\geq 1/1000</math> en <math>&lt; 1/100</math>, (<math>\geq 0,1\%</math> en <math>&lt; 1\%</math>)</i>
<i>Zelden: <math>\geq 1/10.000</math> en <math>&lt; 1/1000</math>, (<math>\geq 0,01\%</math> en <math>&lt; 0,1\%</math>)</i>
<i>Zeer zelden: <math>&lt; 1/10.000</math>, (<math>&lt; 0,01\%</math>)</i>
<i>Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</i>

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>frequenties</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Niet bekend	aseptische meningitis, pseudomembraneuze colitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Vaak	leukopenie
	Soms	trombocytopenie*
	Niet bekend	hemolytische anemie, macrocytose, agranulocytose, aplastische anemie, pseudomononucleosis megaloblastische anemie, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Niet bekend	anafylaxie, serumziekte, angio-oedeem
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Vaak	verminderde eetlust
	Niet bekend	anorexie, foliumzuurdeficiëntie*
<b>Psychische stoornissen</b>	Soms	depressie
	Niet bekend	irritatie, nervositeit
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornissen
	Niet bekend	encefalopathie, perifere neuropathie, convulsies, ataxie, reukstoornissen

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Vaak	tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Niet bekend	cyanose, pericarditis, myocarditis
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Niet bekend	pallor
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Vaak	hoest
	Soms	dyspneu
	Niet bekend	pulmonale eosinofilie en fibroserende alveolitis, interstitiële longziekte, orofaryngeale pijn
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	maagklachten, misselijkheid
	Vaak	(boven)buikklachten, diarree, braken
	Niet bekend	mucositis (mondulcera, stomatitis), verergering van colitis ulcerosa, pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	geelzucht
	Niet bekend	leverfalen, fulminante hepatitis, hepatitis*, cholestatische hepatitis, cholestasis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	pruritus, purpura
	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)*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Vaak	artralgie
	Niet bekend	systemische lupus erythematosus, Sjögren syndroom
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	proteïnurie

	Niet bekend	kristalurie*, hematurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, nefrolithiasis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Niet bekend	reversibele infertiliteit (oligospermie) (zie rubriek 4.6)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	koorts
	Soms	gezichtsoedeem
	Niet bekend	gele verkleuring van de huid en lichaamsvloeistoffen
<b>Onderzoeken</b>	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](http://www.lareb.nl).

### 4.9. Overdosering

Na het innemen van een overdosering zullen gastro-intestinale 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), toedienen van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) 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 categorie: aminosalicylzuur en soortgelijke middelen, ATC-code: A07EC01.

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.

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 feces 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**

Maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal siliciumdioxide (E551), celluloseacetaatftalaat, propyleenglycol (E1520), bijenwas (E901), carnaubawas (E903), zelfemulgerend glycerolmonostearaat, macrogol, talk (E553b) en povidon (E1201).

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3. Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Salazopyrine E.C. wordt geleverd in witte HDPE flacons met 100 of 300 maagsapresistente tabletten. De flacons hebben oranje polypropyleen schroefdeksels. Deze verpakking is speciaal voor patiënten met reumatoïde artritis ontwikkeld.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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



Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

Salazopyrine E.C. tablet, maagsapresistente tabletten 500 mg is in het register ingeschreven onder RVG 05705.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 24 maart 1969  
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 10 september 2019

NLD 19G17