

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sulfasalazine Mylan 500 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 500 mg sulfasalazine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat zonnegeel (E110), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Beschrijving

Oranjegeel gekleurde, ovaalvormige tabletten, zonder markering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sulfasalazine Mylan, 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 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 Sulfasalazine Mylan tablet zijn behandeld, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verhogen.

De acetylatorstatus van de patiënt speelt een belangrijke rol. Langzame acetyleerders 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 de ziekte van Crohn:

Begindosering: 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 rubriek 4.4)

Het verdient aanbeveling volgens onderstaand insluipschema de medicatie te starten:

	<u>1^e week</u>	<u>2^e week</u>	<u>3^e week</u>	<u>4^e 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 een 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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Ernstige, levensbedreigende, systemische overgevoelighedsreacties, 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 overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreacties 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 Syndroom (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 differentiele 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.

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 rubriek 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 in deze patiënten niet aangeraden.

Interferentie met laboratoriumonderzoek

Bij patiënten die werden blootgesteld aan sulfasalazine of de metaboliet ervan, mesalamine/mesalazine, werden verschillende gevallen gemeld van mogelijke interferentie met metingen van normetanefrine in de urine door middel van vloeistofchromatografie, met als gevolg een vals-positief testresultaat.

Sulfasalazine of de metaboliëten 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, α -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.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natrium-vrij” is.

Dit middel bevat de azo-kleurstof zonnegeel (E110) wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antibiotica, die de darmflora beïnvloeden, remmen de omzetting van sulfasalazine.

Salicylaten, ijzer en cholestyramine 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 foliumzuurdeficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Omdat de mogelijkheid op een nadelig effect niet volledig uitgesloten kan worden, dient Sulfasalazine Mylan 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. Sulfasalazine Mylan kan tijdens de lactatieperiode worden toegepast in doseringen tot 2 gram per dag. Oplettenheid 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.

Vruchthaarheid

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 volgende bijwerkingen (met frequenties) zijn gemeld.

Frequenties: *Zeer vaak:* $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); *vaak:* $\geq 1/100$ en $< 1/10$, ($\geq 1\%$ en $< 10\%$); *soms:* $\geq 1/1000$ en $< 1/100$, ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$); *zelden:* $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$, ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$); *zeer zelden:* $< 1/10.000$, ($< 0,01\%$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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, pseudomononucleosis, megaloblastische anemie, pancytopenie (zie rubriek 4.4).

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, myocarditis.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: pallor.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest;

Soms: dyspnoe;

Niet bekend: pulmonale eosinofilie en fibroserende alveolitis, interstitiële longziekte, orofaryngeale pijn.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: maagklachten, misselijkheid.

Vaak: (boven)buikklachten, diaree, braken;

Niet bekend: mucositis (mondulcera, stomatitis), verergering van colitis ulcerosa, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Soms: geelzucht;

Niet bekend: leverfalen, fulminante hepatitis, hepatitis*, cholestatische hepatitis, cholestasis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritis, purpura;

Soms: urticaria, alopecia

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, nefrolithiasis .

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: reversible infertiliteit (oligospermie) (zie rubriek 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koorts;

Soms: gezichtsedeem;

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.

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 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 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

Tablet:

maïszetmeel
povidon K30
natriumzetmeelglycollaat
microkristallijne cellulose
colloidaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Maagsapresistente coating:

cellulose-acetaatftalaat
chinolinegeel (E104)
zonnegeel (E110)
diethylftalaat
methylhydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C . Droog bewaren in de goed gesloten oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flaconverpakking met 90, 100 of 500 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 15007: Sulfasalazine Mylan 500 mg, maagsapresistente tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 februari 1994

Datum van laatste verlenging: 7 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 25 juni 2021