

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salazopyrin® 500 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg sulfasalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

*Läkemedlets utseende:* Gulorange, rund, konvex tablett med brytskåra, diameter 13,5 mm, märkning "KPh" på ena sidan och "101" på andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit, Crohns sjukdom, ospecificerad kolit och fermenteringskolit (men inte kolit orsakad av amöbor eller nedbrytande bakterier), plötslig och kronisk reumatoid artrit, pyoderma gangraenosum.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering av Salazopyrin-tabletter ska anpassas enligt tolerans och behandlingssvar. För patienter som inte tidigare behandlats med Salazopyrin-tabletter rekommenderas en gradvis ökning av dosen under de 9 första dygnet. Tabletter ska tas i samband med måltid och fördelas jämnt över dygnet.

#### Dosering vid tarminflammationer

##### *Akuta anfall*

*Vuxna och äldre patienter:* 2–4 tabletter 3 (–4) gånger per dygn.

*Pediatrik population:* 40–60 mg/kg kroppsvikt per dygn fördelat på 3–6 doser.

##### *Profylaktisk behandling*

Vid ulcerös kolit i lugnt skede ordineras en underhållsdos som håller patienten symtomfri, vanligtvis 2 tabletter 2 (–3) gånger per dygn. Behandlingen fortsätter med denna dos utan avbrott, i vissa fall som livslång behandling, såvida inga biverkningar uppstår. Vid försämring av tillståndet ökas dosen till 2 (–4) tabletter 3–4 gånger per dygn.

Patienter som blir illamående av Salazopyrin-tabletternas inverkan på magsäcken rekommenderas Salazopyrin EN enterotabletter eller en lägre dos av Salazopyrin.

#### Dosering vid reumatoid artrit

*Vuxna och äldre patienter:* Behandlingen påbörjas med en tablett per dygn. Dosen ökas veckovis med en tablett tills underhållsdosen 2 tabletter 2 gånger per dygn (2 g) har uppnåtts. I vissa fall kan dosen ökas till 6 tabletter (högst 3 g) om patienten tolererar dosen och en så stor dos krävs för behandlingen.

*Pediatrik population:* Inga dosrekommendationer för behandling av juvenil reumatoid artrit.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, dess metaboliter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot sulfonamider eller salicylater.
- Akut intermittent porfyri.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis och pneumoni, som har ett samband med myelosuppression har rapporterats. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med sulfasalazin ska övervakas noga. Administreringen av sulfasalazin ska avbrytas om en allvarlig infektion utvecklas. Försiktighet ska iakttas då användning av sulfasalazin övervägs hos patienter med tidigare återkommande eller kroniska infektioner eller med en underliggande sjukdom som kan predisponera patienten för infektioner.

Blodstatus (inklusive antalet vita blodkroppar och differentialräkning) och kontroll av leverfunktionen rekommenderas i början av behandlingen samt varannan vecka under behandlingens tre första månader. Under därpåföljande tre månader utförs dessa kontroller med fyra veckors mellanrum. Därefter kontrolleras blodstatus och leverfunktion med tre månaders mellanrum. Njurfunktion ska kontrolleras i början av behandlingen och regelbundet under behandlingen. Därefter sker fortsatt övervakning enligt patientens tillstånd. Kliniska tecken, såsom halsont, feber, blekhet, purpura eller gulsot, under behandlingen med sulfasalazin kan tyda på myelosuppression, hemolys eller hepatotoxicitet. Behandlingen med sulfasalazin ska avbrytas tills blodprovresultat är tillgängliga (se även avsnitt 4.4 ”Interferens med laborietester”)

Sulfasalazin får inte ges till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller blodcellsförändringar, såvida inte den eventuella nyttan med behandling överstiger de negativa effekterna.

Sulfasalazin ska användas med försiktighet till patienter med svåra allergier eller bronkialastma.

Svåra överkänslighetsreaktioner kan orsaka problem med de inre organen, t.ex. hepatit, nefrit, myokardit, mononukleosliknande syndrom (dvs. pseudomononukleos), hematologiska avvikelser (inklusive hemofagocyterande histiocytos) och/eller pneumoni, inklusive eosinofil infiltration.

Svåra livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner, såsom läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) har rapporterats hos patienter som tar olika läkemedel, inklusive sulfasalazin. Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber eller lymfadenopati, kan förekomma även utan synbart utslag. Vid sådana symtom eller fynd ska patienten undersökas omedelbart. Behandlingen med sulfasalazin ska sättas ut om en annan orsak till symtomen och fynden inte kan fastställas.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, vissa med dödlig utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i samband med användningen av sulfasalazin. Risken för dessa händelser verkar vara som störst i början av behandlingen och största delen av dessa händelser har inträffat under den första behandlingsmånaden. Sulfasalazin ska sättas ut genast om utslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet uppstår.

#### Pediatrik population

Användning hos barn med systemisk juvenil idiopatisk artrit kan leda till en serumsjukeliknande reaktion och därför rekommenderas inte sulfasalazin för dessa patienter.

Sulfasalazin kan orsaka hemolytisk anemi och ska därför användas med försiktighet hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Förändringar i blodstatus (t.ex. makrocytos och pancytopeni) som kan hänföras till folsyrabrist kan korrigeras genom tillförsel av folsyra eller folinsyra (leukovorin).

Eftersom sulfasalazin orsakar kristalluri och njurstensbildning ska tillräckligt vätskeintag upprätthållas.

Gulfärgning av hud och sekret har rapporterats.

Vid svåra reaktioner ska läkemedlet omedelbart sättas ut.

#### Interferens med laboratorietester

Det har inkommit flera rapporter om eventuell interferens med vätskekromatografiutförda mätningar av normetanefrin i urinen som kan ha orsakat ett falskt positivt testresultat hos patienter som exponerats för sulfasalazin eller dess metabolit mesalamin/mesalazin.

Sulfasalazin eller dess metaboliter kan störa absorptionen av ultraviolett strålning, särskilt vid våglängden 340 nm och kan orsaka interferens med vissa laboratoriebestämningar som använder NAD(H) eller NADP(H) för att mäta absorptionen av ultraviolett strålning i denna våglängd. Till sådana bestämningar hör t.ex. urea, ammoniak, LDH,  $\alpha$ -HBDH och glukos. Det är möjligt att behandling med sulfasalazin vid höga doser kan orsaka interferens vid bestämning av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), kreatinkinas-muskel/hjärna (CK-MB), glutamatdehydrogenas (GLDH) eller tyroxin. Rådgör med testlaboratoriet avseende den använda metoden. Försiktighet ska iaktas vid tolkningen av dessa laboratorieresultat om patienten får sulfasalazin. Kliniska fynd ska tas i beaktande vid tolkningen av resultaten.

#### 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 folat.

Benmargssuppression och leukopeni har rapporterats då tiopurin-6-merkaptopurin eller dess prodrug azatioprin och oralt sulfasalazin administrerats samtidigt eftersom sulfasalazin hämmar tiopurinmetyltransferas (TPMT).

Samtidig oral administrering av sulfasalazin och metotrexat till patienter med reumatoid artrit påverkade inte farmakokinetiken av dessa läkemedel. Dock ökade förekomsten av biverkningar i magtarmkanalen, i synnerhet illamående.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

I reproduktionsstudier på råttor och kanin konstaterades inga bevis på fosterskador.

Oralt sulfasalazin hämmar absorption och metabolism av folsyra och kan orsaka folsyrabrist (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Det har inkommit rapporter om barn med neuralrörsdefekter vars mödrar använt sulfasalazin under graviditeten men sulfasalazins betydelse för dessa defekter är inte fastställd. Eftersom risker i samband med användning under graviditet inte helt kan uteslutas ska sulfasalazin användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Sulfasalazin och sulfapyridin utsöndras i bröstmjolk i sådan mängd att det troligen inte utgör en risk för ett friskt barn. Försiktighet ska iaktas hos prematura barn och ikteriska nyfödda. Blodig avföring eller diarré har rapporterats hos spädbarn då den ammande kvinnan använt sulfasalazin under amning. I de fall där utfallet rapporterats upphörde den blodiga avföringen eller diarrén hos spädbarnet när den ammande kvinnan slutade använda sulfasalazin.

## Fertilitet

Oligozoospermi och infertilitet kan förekomma hos män som behandlats med sulfasalazin. Dessa effekter verkar gå över 2–3 månader efter avslutad användning av läkemedlet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sulfasalazins effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt.

## 4.8 Biverkningar

Till de vanligaste biverkningarna av sulfasalazinbehandling hör symtom i magtarmkanalen. En del av biverkningarna är dosberoende och kan ofta lindras genom dosminskning. Cirka 75 % av biverkningarna inträffar inom de tre första månaderna efter behandlingsstart och över 90 % inom sex månader.

Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner, såsom DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) samt anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4). Tabellen nedan baserar sig på samtliga biverkningar som rapporterats i samband med de olika doseringarna.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	aseptisk meningit, pseudomembranös kolit
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	leukopeni
	Mindre vanliga	trombocytopeni <sup>†</sup>
	Ingen känd frekvens	pancytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi, pseudomononukleos* <sup>†</sup> , hemolytisk anemi, makrocytos, megaloblastanemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	anafylaxi*, serumsjuka
Metabolism och nutrition	Vanliga	aptitlöshet
	Ingen känd frekvens	folatbrist* <sup>†</sup>
Psykiska störningar	Mindre vanliga	depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	yrsel, huvudvärk, störningar i smaksinnet
	Ingen känd frekvens	encefalopati, perifer neuropati, störningar i luktsinnet
Öron och balansorgan	Vanliga	tinnitus
Hjärtat	Ingen känd frekvens	myokardit* <sup>†</sup> , perikardit, cyanos
Blodkärl	Ingen känd frekvens	blekhet* <sup>†</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	hosta
	Mindre vanliga	andnöd
	Ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom*, eosinofil infiltration, fibroserande alveolit, orofaryngeal smärta* <sup>†</sup>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	magbesvär, illamående
	Vanliga	buksmärta, diarré*, kräkningar*
	Ingen känd frekvens	försämring av ulcerös kolit*, pankreatit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	ikterus* <sup>†</sup>

	Ingen känd frekvens	nedsatt leverfunktion*, fulminant hepatit <sup>†</sup> , hepatit <sup>†</sup> , kolestatisk hepatit*, kolestas*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	purpura* <sup>†</sup> , klåda
	Mindre vanliga	alopeci, urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)* <sup>†</sup> , epidermal nekrolys (Lyells syndrom) <sup>†</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>†</sup> , exantem, exfoliativ dermatit <sup>†</sup> , angioödem*, akut generaliserad exantematös pustulos, lichen ruber, planus, ljusöverkänslighet, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	artralgi
	Ingen känd frekvens	systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	proteinuri
	Ingen känd frekvens	nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, njurstenssjukdom*, hematuri, kristalluri <sup>†</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	reversibel oligozoospermi <sup>†</sup>
Allmänna symtom	Vanliga	feber <sup>†</sup>
	Mindre vanliga	ansiktsödem
	Ingen känd frekvens	gulfärgning av hud och sekret*
Undersökningar	Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer
	Ingen känd frekvens	induktion av autoantikroppar
<p>Frekvenser: mycket vanliga <math>\geq 1/10</math>; vanliga <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>; mindre vanliga <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>; sällsynta <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>; mycket sällsynta <math>&lt; 1/10\ 000</math>; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p> <p>* Biverkningen identifierad efter marknadsintroduktion</p> <p><sup>†</sup> Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet</p>		

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

**Symtom:** Liknande som med andra sulfonamider. De mest sannolika symtomen är illamående och kräkningar. Allvarlig intoxikation är inte sannolik efter överdosering av sulfasalazin, förutom vid nedsatt njurfunktion.

**Behandling:** Ventrikelsköljning i tidigt skede, riklig intravenös vätsketillförsel för att uppnå kraftig diures, alkalisering med intravenös natriumbikarbonat. Eventuell oliguri och anuri ska beaktas. Dialys vid anuri.

Vid methemoglobinemi (cyanos) ges metylenblått 1–2 mg/kg långsamt intravenöst. I övrigt ges behandling enligt symtom. Vid svår sulfhemoglobinemi eventuellt blodtransfusion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: A07EC01

Utredning av verkningsmekanismen för sulfasalazin eller dess metaboliter, 5-aminosalicylsyra (5-ASA) och sulfapyridin pågår ännu men den kan vara kopplad till de antiinflammatoriska och/eller immunmodulerande egenskaper som upptäckts hos djur och i *in vitro*-modeller, affinitet för bindvävnad och/eller observerad förhållandevis hög sulfasalazinkoncentration i serös vätska, levern och tarmväggen som hos djur påvisats med autoradiografiska metoder. Den terapeutiska effekten kan enligt kliniska studier där sulfasalazin, sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra administrerats rektalt till patienter med ulcerös kolit basera sig huvudsakligen på 5-ASA-komponenten. Den relativa betydelsen av modersubstansen och dess metaboliter för behandling av reumatoid artrit är okänd.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*In vivo*-studier har visat att den biologiska tillgängligheten av modersubstansen för sulfasalazin efter oral administrering är under 15 %. I tarmen spjälkar tarmbakterierna sulfasalazin till sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra. Av dessa två nedbrytningsprodukter absorberas sulfapyridin relativt bra från tarmen och metaboliseras effektivt, medan 5-aminosalicylsyra absorberas tydligt sämre.

#### Absorption

Efter administrering av 1 g sulfasalazin via munnen till 9 friska manliga personer absorberades under 15 % av sulfasalazin som moderssubstans. Hos friska personer har mätbara serumkoncentrationer av sulfasalazin observerats 1,5 timmar efter administrering. Maximal koncentration av sulfasalazin uppnås 3–12 timmar efter administrering och den genomsnittliga maximala koncentrationen (6 µg/ml) uppnås efter 6 timmar.

Maximala koncentrationer av både sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra uppnås cirka 10 timmar efter administrering. Den längre tiden till maximal koncentration pekar på passage genom magtarmkanalen till nedre delen av tarmen där bakteriemedierad spjälkning sker. Uppenbarligen absorberas sulfapyridin väl från kolon och den uppskattade biologiska tillgängligheten är 60 %. I samma studie konstaterades att 5-aminosalicylsyra absorberas klart sämre från magtarmkanalen och den uppskattade biologiska tillgängligheten är 10–30 %.

#### Distribution

Efter intravenös injektion var den beräknade totala distributionsvolymen ( $V_{dss}$ ) för sulfasalazin  $7,5 \pm 1,6$  l. Sulfasalazin binds i hög grad till albumin (> 99,3 %), medan sulfapyridins bindningsgrad till albumin är endast 70 %. Cirka 90 % av sulfapyridins huvudmetabolit acetylsulfapyridin binds till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Såsom tidigare konstaterats, spjälkar tarmbakterierna i tarmen sulfasalazin till sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra. Ungefär 15 % av sulfasalazindosen absorberas som moderssubstans och metaboliseras i någon mån i levern till dessa två nedbrytningsprodukter. Efter intravenös administrering av sulfasalazin är den observerade halveringstiden i plasma  $7,6 \pm 3,4$  timmar. Sulfapyridin metaboliseras i första hand genom acetylering och bildar acetylsulfapyridin. Metaboliseringsvägen av sulfapyridin till acetylsulfapyridin bestäms enligt fenotypen för acetylering. Hos snabba acetylerare är den genomsnittliga halveringstiden i plasma 10,4 timmar och hos långsamma acetylerare är tiden 14,8 timmar. Sulfapyridin kan också metaboliseras till 5-hydroxisulfapyridin och N-acetyl-5-hydroxisulfapyridin. 5-aminosalicylsyra metaboliseras till N-acetyl-5-aminosalicylsyra både i levern och tarmen via metaboliseringsvägen som inte är

beroende av fenotypen för acetylering. Eftersom plasmakoncentrationen av 5-aminosalicylsyra efter oral administrering är låg kan inga pålitliga uppskattningar om halveringstiden i plasma ges.

### Eliminering

Absorberat sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra samt deras metaboliter elimineras i huvudsak i urinen antingen som fria metaboliter eller som glukuronidkonjugater. Största delen av 5-aminosalicylsyra kvarblir i tjocktarmens lumen och utsöndras som 5-aminosalicylsyra och acetyl-5-aminosalicylsyra i avföringen. Beräknad clearance för sulfasalazin var 1 l/h efter intravenös administrering. Av den totala clearancen uppskattades njurclearance stå för 37 %.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Två år långa studier avseende karcinogenicitet utfördes på F344/N-råttor (hanar och honor) och B6C3F1-möss med den orala läkemedelsformen. Hos råttor användes sulfasalazindoser om 84 (496 mg/m<sup>2</sup>), 168 (991 mg/m<sup>2</sup>) och 337,5 (1 991 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/dygn. Hos hanråttor observerades en statistiskt signifikant ökning av förekomsten av papillom i urotelet i urinblåsan. Hos två av de honråttor som fick dosen (4 %) 337,5 mg/kg observerades papillom i urotelet i njuren. Tilltagande formation av njurstenar och urotelhyperplasi hörde också samman med den ökade förekomsten av tumörer i urinblåsa och njurar som observerades hos råttor. Hos möss användes sulfasalazindoser om 675 (2 025 mg/m<sup>2</sup>), 1 350 (4 050 mg/m<sup>2</sup>) och 2 700 (8 100 mg/m<sup>2</sup>) mg/kg/dygn. Den observerade ökningen i förekomsten av levercellsadenom eller -karcinom som observerades hos han- och honmöss var signifikant större vid alla testade doser än i kontrollgruppen.

Sulfasalazin var inte mutagent i testet för mutagenicitet hos bakterier (Ames test) eller i HGPRT-gentestet L51784 med muslymfomceller. Den mutagena responsen av sulfasalazin var dock oklar i benmärgens (hos mus och råttor) och perifera röda blodkroppars (hos mus) mikronukleustest och i test för systerkromatidutbyte, kromosomavvikelse och mikronukleus (hos människa).

I reproduktionsstudier hos råttor med en dos om 800 mg/kg/dygn (4 800 mg/m<sup>2</sup>) konstaterades nedsatt fertilitet hos hanar. Oligozoospermi och infertilitet har beskrivits hos män som behandlats med sulfasalazin. Dessa effekter verkar gå över efter utsättning av läkemedlet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Stärkelse, pregelatiniserad  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100, 300 tabletter i en plastburk (polyetylen) med ett vitt skruvlock (polypropylen).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Förpackningen är lätt att öppna t.ex. med hjälp av en penna om händerna har nedsatt greppstyrka.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9838

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 december 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 30 juli 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.8.2020