

אוקטובר 2023

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של **Salazopyrin®** ו- **Salazopyrin® EN**:
קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט, הדגשה משמעה החמרה.

הרכב וחוזק:

Each Salazopyrin uncoated tablet for oral administration contains 500 mg of sulfasalazine.

Each Salazopyrin EN coated gastro-resistant tablet for oral administration contains 500 mg of sulfasalazine.

התוויה:

Salazopyrin : Treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease.

Salazopyrin EN: For active rheumatoid arthritis which is not controlled by antiinflammatory drugs. Ulcerative colitis, Crohn's disease and Pyoderma gangrenosum.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

4.4. Special warnings and special precautions for use

Serious infections associated with myelosuppression, including sepsis and pneumonia, have been reported. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with sulfasalazine should be monitored closely. Administration of sulfasalazine should be discontinued if a patient develops a serious infection. Caution should be exercised when considering the use of sulfasalazine in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may predispose patients to infections.

Complete blood counts, including differential white cell count, and liver function tests, should be performed before starting sulfasalazine and every second week during the first three months of therapy. During the second three months, the same tests should be done once monthly and thereafter once every three months, and as clinically indicated.

Baseline assessment of renal function (including urinalysis) is required to be performed in all patients initiating treatment with sulfasalazine. For patients with baseline renal impairment, treatment with sulfasalazine should only be initiated if the benefits are considered to outweigh risk initially and at least monthly for the first three months of treatment. Thereafter, periodic renal function monitoring, especially in the early months of treatment, should be conducted based on clinical judgment taking baseline renal function into account performed as clinically indicated. Treatment should be discontinued if renal function deteriorates. The patient should also be counselled to report immediately with the presence of clinical signs such as sore throat, fever, pallor, purpura, jaundice, malaise or unexpected non-specific illness during sulfasalazine treatment, this may indicate myelosuppression, hemolysis, or hepatotoxicity. Treatment should be stopped immediately while awaiting the results of blood tests. Please see section 4.4 "Interference with laboratory testing".

Sulfasalazine should not be given to patients with impaired hepatic or renal function or with blood dyscrasias, unless the potential benefit outweighs the risk.

Sulfasalazine should be given with caution to patients with severe allergy or bronchial asthma.

Severe hypersensitivity reactions may include internal organ involvement, such as hepatitis, nephritis, myocarditis, mononucleosis-like syndrome (i.e., pseudomononucleosis), hematological abnormalities (including hematophagic histiocytosis), and/or pneumonitis including eosinophilic infiltration.

Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of sulfasalazine.

Patients appear to be at highest risk for these events early in the course of therapy, the onset of the event occurring in the majority of cases within the first month of treatment.
Sulfasalazine should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of sulfasalazine. Patients appear to be at highest risk for these events early in the course of therapy, the onset of the event occurring in the majority of cases within the first month of treatment.
Sulfasalazine should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Several reports of possible interference with measurements, by liquid chromatography, of urinary normetanephrine causing a false-positive test result have been observed in patients exposed to sulfasalazine or its metabolite, mesalamine/ mesalazine.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

No specific effects.

Sulfasalazine has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8. Undesirable effects

Specific

The adverse reactions observed during clinical studies conducted with Sulfasalazine have been provided in a single list below by class and frequency (very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($1/10000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10000$); not known (cannot be estimated from available data)). Where an adverse reaction was seen at different frequencies in clinical studies, it was assigned to the highest frequency reported.

Additional reactions reported from post-marketing experience are included as frequency Not known (cannot be estimated from the available data) in the table list below.

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse Drug Reaction
Infections and Infestations	Not known	Aseptic meningitis, Pseudomembranous colitis
Blood and lymphatic system disorders	Common	Leukopenia
	Uncommon	Thrombocytopenia**
	Not known	Agranulocytosis, Aplastic anaemia, Hemolytic anaemia, Heinz body anaemia, Hypoprothrombinaemia, Lymphadenopathy, Macrocytosis, Megaloblastic anaemia, Methaemoglobinaemia, Neutropenia, Pancytopenia, pseudomononucleosis**
Immune system disorders	Not known	Anaphylaxis*, Polyarteritis nodosa, Serum sickness
Metabolism and nutrition system disorders	Common	Loss of appetite
	Not known	folate deficiency**
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
	Uncommon	Depression
	Not known	Hallucinations
Nervous system disorders	Common	Dizziness, Headache, Taste disorders
	Uncommon	Convulsions
	Not known	aseptic meningitis, Ataxia, Encephalopathy, Peripheral neuropathy, Smell disorders
Ear and labyrinth disorders	Common	Tinnitus
	Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	Not known	Allergic myocarditis**, Cyanosis, Pericarditis
Vascular disorders	Uncommon	Vasculitis
	Not known	pallor**

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Cough
	Uncommon	Dyspnoea
	Not known	Fibrosing alveolitis, Eosinophilic infiltration, Interstitial lung disease* , oropharyngeal pain**
Gastrointestinal disorders	Very common	Gastric distress, Nausea
	Common	Abdominal pain, Diarrhea*, Vomiting*, Stomatitis
	Not known	Aggravation of ulcerative colitis*, Pancreatitis, parotitis
Hepatobiliary disorders	Uncommon	jaundice**
	Not known	Hepatic failure*, Hepatitis fulminant*, Hepatitis**, hepatitis cholestatic*, cholestasis**
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Pruritus, purpura**
	Uncommon	Alopecia, Urticaria
	Not known	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) **, Epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)**, Stevens-Johnson syndrome**, Exanthema, Exfoliative dermatitis**, Angioedema*, Toxic pustuloderma, Lichen planus, Photosensitivity, Erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia
	Not known	System lupus erythematosus, Sjogren's syndrome
Renal and urinary disorders	Common	Proteinuria
	Not known	Nephrotic syndrome, Interstitial nephritis, nephrolithiasis* Hematuria, Crystalluria**
Reproductive system and breast disorders	Not known	Reversible oligospermia**
General disorders and administration site conditions	Common	Fever**
	Uncommon	Facial edema
	Not known	Yellow discoloration of skin and body fluids*
Investigations	Uncommon	Elevation of liver enzymes
	Not known	Induction of autoantibodies
<p>Frequency categories: Very common $\geq 1/10$; Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$; Uncommon $\geq 1/1000$ to $< 1/100$; Rare $\geq 1/10000$ to $< 1/1000$; Very rare $< 1/10000$; Not known (cannot be estimated from available data)</p> <p>* ADR identified post-marketing</p> <p>** see section 4.4 Special warnings and precautions for use</p>		

Body System Adverse drug reactions

Infections and infestations

Not known Pseudomembranous colitis

Blood and Lymphatic System Disorders

Common Leukopenia

*Uncommon Thrombocytopenia**

Not known Agranulocytosis, aplastic anemia, haemolytic anemia, Heinz body anaemia, hypoprothrombinaemia, lymphadenopathy, macrocytosis, megaloblastic anemia, methaemoglobinaemia, neutropenia, pancytopenia

Immune System Disorders:

Not known Anaphylaxis, polyarteritis nodosa, serum sickness

Metabolism and Nutrition Disorders:

Not known Loss of appetite

Psychiatric Disorders:

Common Insomnia

Uncommon Depression

Not known Hallucinations

Nervous System Disorders:

Common Dizziness, headache, taste disorders

Uncommon Convulsions

Not known Aseptic meningitis, ataxia, encephalopathy, peripheral neuropathy, smell disorders

Ear and Labyrinth Disorders:

Common Tinnitus

Uncommon Vertigo

Eye Disorders:

Common Conjunctival and scleral injection

Cardiac Disorders:

Not known Allergic myocarditis, cyanosis, pericarditis

vascular Disorders:

Uncommon Vasculitis

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:

Common Cough

Uncommon Dyspnoea

Not known Fibrosing alveolitis, eosinophilic infiltration, interstitial lung disease

Gastrointestinal Disorders:

Very Common Gastric distress, nausea

Common Abdominal pain, diarrhoea, vomiting, stomatitis

Not known Aggravation of ulcerative colitis, pancreatitis, parotitis

Hepato-biliary Disorders:

Not known Hepatic failure, fulminant hepatitis, hepatitis*

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

Common Pruritus

Uncommon Alopecia, urticaria

Not known Epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), Stevens-Johnson syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), toxic pustuloderma, erythema, exanthema, exfoliative dermatitis, periorbital oedema, lichen planus, photosensitivity

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

Common Arthralgia

Not known Systemic lupus erythematosus

Renal and Urinary Disorders:

<i>Common</i>	<i>Proteinuria</i>
<i>Not known</i>	<i>Nephrotic syndrome, interstitial nephritis, crystalluria*, haematuria</i>
<u><i>Reproductive System and Breast Disorders:</i></u>	
<i>Not known</i>	<i>Reversible oligospermia*</i>
<u><i>General Disorders and Administration Site Conditions:</i></u>	
<i>Common</i>	<i>Fever</i>
<i>Uncommon</i>	<i>Facial oedema</i>
<i>Not known</i>	<i>Yellow discoloration of skin and body fluids</i>
<u><i>Investigations:</i></u>	
<i>Uncommon</i>	<i>Elevation of liver enzymes</i>
<i>Not known</i>	<i>Induction of autoantibodies</i>

* See Section 4.4 for further information

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Aminosalicylic acid and similar agents, ATC code: A07EC01

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול בסלאזופירין, ספר לרופא:

- אם יש לך חוסר באנזים G6PD האחראי לפעילותן התקינה של כדוריות דם אדומות.
- אם הינך סובל או סבלת בעבר מאסתמה.
- אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד או הכליות.
- אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד מערכת הדם (כגון קרישה).
- אם הינך סובל או סבלת בעבר מאלרגיה חריפה.
- במקרה של דלקת מפרקים בילדים.

אם יש לך היסטוריה של זיהומים כרוניים חוזרים או מצב אשר עלול להוביל אותך לזיהומים.

.....

התרופה מעכבת את הספיגה והמטבוליזם של חומצה פולית ועלולה לגרום למחסור בחומצה פולית, שעלול לגרום להפרעות חמורות במערכת הדם (למשל, תאי דם אדומים הגדולים מהנורמה ומספר נמוך מהנורמה של תאי דם אדומים ולבנים וטסיות דם) ניתן לנרמל זאת על ידי מתן חומצה פולית.

מכיוון שהתרופה גורמת לקריסטלים בשתן ולהיווצרות אבנים בכליות, יש להקפיד על צריכת נוזלים נאותה במהלך הטיפול.

ילדים ומתבגרים

לא מומלץ לתת את התרופה אם יש לך דלקת מפרקים שגרונת סיסטמית (Stills disease).

בדיקות ומעקב

- הרופא שלך יפנה אותך לבדיקות דם והערכה של תפקודי כבד. לפני התחלת הטיפול ואחת לשבועיים במשך שלושת חודשי הטיפול הראשונים, אחת לחודש במשך שלושת חודשי הטיפול הבאים ולאחר מכן בכל שלושה חודשים וככל שיידרש.
- הרופא שלך יפנה אותך לבדיקות שתן ולהערכת תפקודי כליה באופן קבוע במהלך הטיפול בכל החולים שמתחילים טיפול בתרופה. עבור חולים עם תפקוד כליות לקוי בתחילת הדרך, יש להתחיל בטיפול בתרופה רק אם היתרונות נחשבים כעולים על הסיכון. לאחר מכן, יש לבצע ניטור תקופתי של תפקוד הכליות, במיוחד בחודשי הטיפול המוקדמים. יש להפסיק את הטיפול אם תפקוד הכליות מתדרדר.

היריון, הנקה ופוריות

היריון והנקה

חובה להתייעץ עם הרופא לפני השימוש בתרופה אם הינך בהיריון או מניקה, מתכננת להיכנס להיריון או להניק.

הרופא ייעץ לך האם ליטול או להמשיך בנטילת התכשיר.

עלייך להימנע מהנקת התינוק במהלך הטיפול בתרופה. היו דיווחים על שלשול או צואה דמית בתינוקות לאימהות מניקות אשר נטלו את התרופה.

אם זה קורה, עלייך להפסיק את נטילת התרופה ולפנות לרופא בהקדם האפשרי.

היו דיווחים על תינוקות עם מומים מולדים במוח, בעמוד השדרה או בחוט השדרה שנולדו לאימהות שנחשפו לתרופה במהלך ההיריון, אם כי השפעתה של התרופה במומים אלו לא הוכח.

ספירת זרע נמוכה ואי פוריות עלולות להופיע בגברים המטופלים בתרופה. נראה כי הפסקת התרופה מפסיקה את ההשפעות הללו תוך 2 עד 3 חודשים.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר

התסמינים השכיחים ביותר של מנת יתר הם בחילות והקאות.

אם חווית אחד מתסמינים אלה או אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מייד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא את אריזת התרופה איתך.

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע ביותר מ-1 עד 1 מתוך 100 אנשים) כוללות:

- סחרחורת
- קשיי שינה
- כאב ראש
- שינויים בחוש הטעם
- כאבי בטן
- שלשול
- הקאות
- צלצול באוזניים
- עיניים אדומות
- דלקת ריריות הפה (סטומטיטיס)
- שיעול
- גירוד בעור
- גוונים סגולים בעור
- כאבי מפרקים
- חלבון בשתן
- חום

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להופיע ביותר מ-1 עד 1 מתוך 1000 אנשים) כוללות:

- דיכאון
- פרכוסים, תנועות לא רצוניות
- חוסר שיווי משקל
- קוצר נשימה
- נשירת שיער
- חרלת
- נפיחות סביב העיניים ובפנים
- הצהבת העור או הלבן של העיניים (צהבת)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- דלקת קרום המוח
- שלשול חמור
- הפרעות במערכת הדם כולל אנמיה, בלוטות לימפה מוגדלות, קדחת הבלוטות (מחלת הנשיקה), כאב גרון מתמשך.
- דלקת בכלי הדם
- חוסר תיאבון
- הזיות

- שינוי במצב הנפשי
 - הפרעות בחוש הריח
 - דלקת קרום הלב
 - דלקת בשריר הלב
 - כיחלון או חיוורון העור עקב בעיות בזרימת הדם
 - סיבוכי ריאה עם קוצר נשימה
 - דלקת בבלוטות הרוק בשני צידי הפנים
 - דלקת כליות וכאב בכליות, **אבנים בכליות**
 - מחלת כבד (הפטיטיס)
 - הצהבת העור או הלבן של העיניים (צהבת)
 - דלקת בלב (מלווה בכאב בטן חמור וכאב בפנים)
 - פריחה, אדמומיות או שלפוחיות בעור, אקזמה, **נפיחות בעור**
 - תחושת עקצוץ, חוסר תחושה או כאב בגפיים
 - דם **וקריסטלים** בשתן
 - שתן או צואה יכולים להיות בצבע צהוב/כתום שזה תקין ואיננו מזיק
 - ירידה (הפיכה) בריכוז הזרע אצל גברים ואי פוריות. תופעה זו חולפת עם הפסקת נטילת התרופה. יש להמשיך להשתמש באמצעי מניעה.
 - יובש בפה ובעיניים
 - מחסור בחומצה פולית (עלול לגרום לעייפות)
- במקרים נדירים מאוד תרופה זו עלולה לגרום לשינוי צבע בעדשות מגע רכות.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזר פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ
 שנקר 9, ת.ד. 12133
 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
 אורטל עבודי
 רוקחת ממונה