ANSM - Mis à jour le : 04/08/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfasalazine avec polyvidone..... 535 mg
correspondant à sulfasalazine..... 500 mg

Pour un comprimé enrobé gastro-résistant

Excipient à effet notoire :

SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant contient 5 mg de propylène glycol par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé gastro-résistant.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En gastro-entérologie :

- Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes.
- Maladie de Crohn dans sa localisation colique.

En rhumatologie :

Polyarthrite rhumatoïde.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte (incluant le sujet âgé)

En gastro-entérologie

- Traitement d'attaque : 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour en 3 ou 6 prises, régulièrement espacées.

- Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours.

- Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises.

En rhumatologie

- 2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).

Chez l'enfant (de plus de 6 ans)

- Traitement d'attaque : 100 à 150 mg/kg/j.

- Traitement d'entretien : 50 à 75 mg/kg/j.

Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie.

Mode d’administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d’eau, de préférence après les repas, et ne doivent être ni cassés ni écrasés.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, ses métabolites, aux sulfamides, aux salicylés ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse.

- Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.

- Porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des infections graves associées à une myélosuppression, comprenant septicémie et pneumonie, ont été rapportées. Les patients qui développent une nouvelle infection pendant le traitement par la sulfasalazine doivent être étroitement suivis. L'administration de sulfasalazine doit être interrompue si le patient développe une infection grave. Il faut être prudent lors de l'utilisation de la sulfasalazine chez des patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou de conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections.

- Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

- La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères.

- Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement; puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement. Lors du second trimestre de traitement, ce contrôle devra être effectué mensuellement, puis tous les 3 mois ou lors de l'apparition de signes cliniques.

- La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie).

- Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante.

- Les manifestations cutanées ou des muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement.

- En cas d'exacerbation des symptômes de la maladie, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué.

- L'apparition de signes cliniques tels qu'un mal de gorge, une fièvre, une pâleur, un purpura ou un ictère pendant le traitement par la sulfasalazine peut faire suspecter une myélosuppression, une hémolyse ou une hépatotoxicité. Il faut arrêter le traitement en attendant les résultats sanguins. Voir rubrique 4.4 « Interférence avec les tests de laboratoire ».

- La sulfasalazine, par voie orale, inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique (voir rubrique 4.6) et peut par conséquent entrainer une carence en acide folique, se traduisant par des troubles sanguins graves (par exemple une macrocytose ou une pancytopénie).

- La sulfasalazine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant une allergie grave ou un asthme bronchique.

- Des organes peuvent être touchés par des réactions sévères d'hypersensibilité, telles qu'une hépatite, une néphrite, une myocardite, un syndrome mononucléosique (c'est-à-dire pseudomononucléose), des anomalies hématologiques (comprenant l'histiocytose hématophage) et/ou une pneumonie avec infiltration des éosinophiles.

- Des réactions d'hypersensibilité systémiques sévères mettant en jeu le pronostic vital telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) ont été rapportées chez des patients prenant différents médicaments y compris la sulfasalazine. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. En présence de ces signes ou symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. La sulfasalazine doit être interrompue si aucune autre étiologie ne peut être trouvée aux signes ou symptômes.

- Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées dans de très rares cas en association avec l'utilisation de la sulfasalazine. Les patients semblent être les plus exposés à ces risques en début de traitement, le début de ces

événements survenant généralement pendant le premier mois du traitement. La sulfasalazine doit être interrompue dès l'apparition des premiers signes de rash, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

- L'utilisation chez les enfants présentant la forme de polyarthrite rhumatoïde juvénile à début systémique peut entrainer une réaction de type maladie sérique ; par conséquent la sulfasalazine n'est pas recommandée chez ces patients.

- Une coloration anormale des lentilles de contact souples a pu être observée.

Interférence avec les tests de laboratoire

Plusieurs signalements d'interférences potentielles avec les mesures, par chromatographie en phase liquide, des normétanéphrines urinaires entraînant des résultats faux-positifs au test ont été observés chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine/mésalazine.

La sulfalazine ou ses métabolites peuvent interférer avec l'absorbance des ultraviolets, en particulier à 340 nm, et peuvent provoquer des interférences avec certains dosages en laboratoire qui utilisent le NAD(H) ou le NADP(H) pour mesurer l'absorbance des ultraviolets à cette longueur d'onde. Parmi les exemples de ces dosages, on peut citer : l'urée, l'ammoniaque, la LDH, l'?-HBDH et le glucose. Il est possible que l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST), la créatinine kinase musculaire/cérébrale (CK-MB), la glutamate déshydrogénase (GLDH) ou la thyroxine provoquent également des interférences lorsque le traitement par la sulfasalazine est administré à des doses élevées. Consultez votre laboratoire d'analyse pour connaître la méthodologie utilisée. Pour les patients recevant de la sulfasalazine, il convient d'interpréter ces résultats de laboratoire avec prudence. Les résultats doivent être interprétés conjointement avec les résultats cliniques.

Excipients

SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant contient du propylène glycol (voir rubrique 2). Voici des exemples d'expositions au propylène glycol basés sur les doses quotidiennes (voir rubrique 4.2) :

- 16 comprimés de SALAZOPYRINE 500 mg administrés à un adulte pesant 70 kg entraîneraient une exposition au propylène glycol de 1,14 mg/kg/jour.

- 6 comprimés de SALAZOPYRINE 500 mg administrés à un enfant de 6 ans pesant 20 kg entraîneraient une exposition au propylène glycol de 1,50 mg/kg/jour.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des cas de myélosuppression et de leucopénie ont été rapportés lorsque la thiopurine 6-mercaptopurine ou sa prodrogue, l'azathioprine, ont été administrées simultanément avec la sulfasalazine par voie orale, en raison d'une inhibition de la thiopurine méthyltransférase par la sulfasalazine.

La co-administration de la sulfasalazine par voie orale et du méthotrexate aux patients présentant une polyarthrite rhumatoïde n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de ces molécules. Cependant, une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, particulièrement les nausées, a été rapportée.

Associations déconseillées

+ **Tédizolide**

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de la sulfasalazine, par augmentation de son absorption avec le tédizolide administré par voie orale.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ **Digoxine**

Diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50 %.

Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.

+ **Ponatinib**

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de la sulfasalazine par augmentation de son absorption intestinale par le ponatinib.

Surveillance clinique et biologique étroite pendant l’association.

Associations à prendre en compte

+ **Antipurines (azathioprine, mercaptopurine)**

Risque de majoration de l’effet myélosuppresseur de l'immunomodulateur par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l’ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

La sulfasalazine par voie orale inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique et peut donc entraîner des carences en acide folique (voir rubrique 4.4). Des cas de bébés nés avec des malformations du tube neural ont été rapportés en cas d'exposition de la mère à la sulfasalazine pendant la grossesse, bien que le rôle de la sulfasalazine dans ces malformations n'ait pas été établi. Le risque de malformation ne pouvant être totalement exclu, la sulfasalazine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale fœtale est conseillée. En effet, et bien qu'aucun cas n'ait été rapporté avec la sulfasalazine elle-même, un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/j per os de mésalazine seule, au 2ème trimestre de la grossesse.

Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour lors de l'administration de sulfasalazine, jusqu'à l'accouchement.

En cas de déficit fœtal en G6PD, un risque d'hémolyse lié à la présence de sulfapyridine est à craindre (voir rubrique 4.3).

Allaitement

La sulfasalazine est peu excrétée dans le lait maternel, à l'inverse de la sulfapyridine, que l'on retrouve à des concentrations non négligeables dans le lait.

En raison de la présence du sulfamide dans le lait maternel :

- l'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

- avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois.

Des cas de selles sanglantes et de diarrhées ont été rapportés chez le nourrisson allaité, lors du traitement de la mère par sulfasalazine. Dans ce cas, il convient d'interrompre l'allaitement (ou le médicament) pour permettre la disparition de ces symptômes.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	méningite aseptique, colite pseudo-membraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	leucopénie
	Peu fréquent	thrombocytopénie?
	Fréquence indéterminée	pancytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pseudomononucléose*?, anémie hémolytique, macrocytose, anémie mégaloblastique, hyper-éosinophilie, lymphocytose atypique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	anaphylaxie*, maladie sérique, adénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	perte d'appétit
	Fréquence indéterminée	carence en folate*?
Affections psychiatriques	Peu fréquent	dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	étourdissements, céphalée, troubles du goût
	Fréquence indéterminée	encéphalopathie, neuropathie périphérique, troubles de l'odorat
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	acouphènes
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	myocardite*?, péricardite, cyanose

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	pâleur*?
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	toux
	Peu fréquent	dyspnée
	Fréquence indéterminée	pneumopathie interstitielle*, infiltrat à éosinophiles, fibrose alvéolaire, atteinte pulmonaire interstitielle, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	dyspepsie, nausées
	Fréquent	douleur abdominale, diarrhée*, vomissement*
	Fréquence indéterminée	aggravation de la colite ulcéreuse*', pancréatite, aggravation de la rectocolite hémorragique, douleurs gastriques, troubles gastriques
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	ictère*?
	Fréquence indéterminée	insuffisance hépatique*, hépatite fulminante*, hépatite**, hépatite cholestatique*, cholestase*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	purpura*?, prurit
	Peu fréquent	alopécie, urticaire
	Fréquence indéterminée	syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms- DRESS)*?, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)?, syndrome de Stevens-Johnson?, exanthème, dermatite exfoliative?,œdème de Quincke*, pustulose exanthématique aigüe généralisée, lichen plan, photosensibilité, érythème, rash cutané. décoloration de la peau et des fluides biologiques, toxidermie pustuleuse, œdème facial, dermatose pustuleuse toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	arthralgie
	Fréquence indéterminée	lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	protéinurie
	Fréquence indéterminée	syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, néphrolithiase*, hématurie, cristallurie?
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	oligo-asthénospermie réversible?

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	fièvre?
	Peu fréquent	œdème de la face
	Fréquence indéterminée	coloration jaune de la peau et des liquides biologiques*
Investigations	Peu fréquent	augmentation des enzymes hépatiques
	Fréquence indéterminée	induction d'auto-anticorps

Catégories de fréquence : très fréquent ≥ 1/10 ; fréquent (≥ 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

* EI identifiées après la commercialisation

?voir rubrique 4.4

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Les symptômes principaux de surdosage, communs à d'autres sulfamides, sont les nausées et les vomissements. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de toxicité grave. Le traitement est symptomatique et doit être adapté, y compris avec alcalinisation des urines.

Le développement de la méthémoglobinémie ou sulfahémoglobinémie doit être surveillé chez les patients. Si cela se produit, traiter de façon approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires intestinaux, code ATC : A07EC02

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le colon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50 % plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après ingestion orale, la sulfasalazine n'est que partiellement absorbée au cours du trajet dans l'intestin grêle (environ 1/3 de la dose administrée), de sorte qu'elle atteint en grande partie le côlon où elle est soumise à l'action des bactéries intestinales. Ces dernières sont capables de rompre le pont azoïque et de libérer :

- d'une part, l'acide 5 aminosalicylique qui est partiellement absorbé puis éliminé par les selles,

- d'autre part, la sulfapyridine qui, au contraire, est presque totalement absorbée par le côlon. Elle est métabolisée au niveau du foie où elle subit en particulier une acétylation, puis éliminée dans les urines.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé q.s.p. un noyau.
Enrobage : acétophtalate de cellulose, propylène glycol (E1520), cire d’abeille blanche, cire de carnauba, monostéarate de glycérol auto-émulsifiant, Macrogol 20 000, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (PE) de 25 comprimés enrobés gastro-résistants.
Flacon (PE) de 100 comprimés enrobés gastro-résistants.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 309 381 2 6 : 25 comprimés enrobés gastro-résistants en flacon (PE).
- 34009 322 688 0 1 : 100 comprimés enrobés gastro-résistants en flacon (PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.