

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{pms}-SULFASALAZINE
Comprimés de sulfasalazine USP
500 mg

Pr^{pms}-SULFASALAZINE-E.C.
Comprimés de sulfasalazine à libération retardée USP
500 mg

Anti-inflammatoire

Traitement des maladies inflammatoires de l'intestin,
de la rectocolite hémorragique, de la maladie de Crohn (toutes formulations) et
de la polyarthrite rhumatoïde (pms-SULFASALAZINE-E.C-tabs seulement)

PHARMASCIENCE INC.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date de révision :
30 avril 2020

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de soumission : 237428

Pr_{pms}-SULFASALAZINE
(Comprimés de sulfasalazine USP, à 500 mg)

Pr_{pms}-SULFASALAZINE-E.C.
(Comprimés de sulfasalazine à libération retardée USP, à 500 mg)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'absorption intestinale de la sulfasalazine est d'environ 20 % après administration orale. Un faible pourcentage de la sulfasalazine absorbée est excrété dans l'urine et le reste se retrouve dans l'intestin grêle via la bile (circulation entérohépatique). La partie du produit excrétée dans l'intestin grêle, ainsi que la partie du produit non absorbée, arrivent dans le côlon, où les bactéries transforment le médicament en ses deux principaux métabolites, la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS). Le pic de concentration sérique est atteint en 3 à 5 heures. La demi-vie sérique moyenne du médicament, après administration d'une dose unique, est d'environ 6 heures; après administration de plusieurs doses, et elle est d'environ 8 heures. Après ingestion de comprimés de sulfasalazine à libération retardée, on peut déceler de la sulfasalazine après un délai un peu plus long qu'après ingestion de comprimés simples, comme on pouvait s'y attendre, et le pic de concentration sérique est atteint en 3 à 12 heures.

La sulfapyridine est absorbée, puis partiellement acétylée et/ou hydroxylée par le foie, et/ou conjuguée à l'acide glucuronique. Chez les patients acétyleurs lents, le taux sérique de la sulfapyridine libre est plus élevé que celui ayant été observé chez les acétyleurs rapides. La majeure partie en est excrétée dans l'urine. La sulfapyridine non acétylée se lie aux protéines sériques et sa concentration sérique atteint un maximum au bout de 12 heures. La sulfapyridine a tendance à s'accumuler; elle n'est complètement éliminée du sérum que 3 jours après l'arrêt du traitement.

Après administration unique de 2 grammes de sulfasalazine à des sujets sains, on retrouve en moyenne 91 % de sulfasalazine et de son métabolite, la sulfapyridine, dans les urines recueillies pendant les 3 jours suivant la prise du médicament.

L'acide 5-aminosalicylique absorbé est partiellement excrété dans l'urine, principalement sous forme d'acide acétyl-5-aminosalicylique. Une plus grande proportion de l'acide 5-aminosalicylique est excrétée dans les selles.

Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu, et l'on suppose que ce produit est anti-inflammatoire, immunosuppresseur et bactériostatique.

Dans les cas cliniques de maladie inflammatoire de l'intestin, il semble que l'effet anti-inflammatoire soulage les symptômes aigus de la diarrhée, de l'inflammation intestinale, de l'œdème et de saignement de la muqueuse. La protection à long terme que permet le traitement par sulfasalazine pourrait être due aux propriétés immunosuppressives du produit.

Effets anti-inflammatoires

La sulfasalazine inhibe la production de superoxyde par granulocytes, après qu'ils ont été stimulés par des complexes immuns ou des peptides formyles. De plus, le 5-AAS est un piège puissant des radicaux libres. D'autres fonctions des granulocytes incluant la dégranulation, la chimiotaxie et la migration aléatoire sont inhibées par la sulfasalazine. Ces effets inhibiteurs des fonctions inflammatoires des cellules peuvent contribuer à l'activité clinique bénéfique de la sulfasalazine.

La sulfasalazine s'avère être un inhibiteur relativement faible de la cyclo-oxygénase, mais possède une action inhibitrice puissante sur la 15-prostaglandine déshydrogénase (PGDH), principale enzyme du métabolisme des prostaglandines.

On a démontré que la sulfasalazine inhibe plusieurs enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxigénase, notamment la 5-lipoxigénase (5-LO) et la leucotriène C4 synthétase (LTC₄). Par ailleurs, on a montré que la sulfasalazine inhibe la libération des produits de la lipoxigénase par les cellules et tissus inflammatoires.

L'ensemble de ces effets de la sulfasalazine sur les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique entraîne une diminution des produits pro-inflammatoires dus à l'action de la lipoxigénase, parallèlement à une augmentation des prostaglandines immunosuppressives et anti-inflammatoires, ce qui peut avoir des répercussions sur l'activité clinique du médicament.

Effets sur les fonctions immunitaires

Étant donné que les troubles sur lesquels la sulfasalazine agit cliniquement sont considérés comme étant d'origine auto-immune, l'effet de la sulfasalazine sur les cellules immunocompétentes revêt un certain intérêt. *In vitro*, la sulfasalazine inhibe aussi bien l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) que la prolifération des lymphocytes T.

Effets antibactériens

Des études *in vitro* ont montré que la sulfasalazine et ses principaux métabolites inhibent la prolifération bactérienne. On a également observé une diminution de la prolifération de plusieurs espèces bactériennes de la flore intestinale à la suite du traitement par la sulfasalazine.

Caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde

On a comparé les caractéristiques pharmacocinétiques de la sulfasalazine et de ses métabolites après administration d'une dose orale unique de 2 g à des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et à des patients atteints de rectocolite hémorragique. L'étude a mis en évidence une grande variabilité individuelle, variabilité que l'on a retrouvée chez des volontaires sains, mais aucune différence entre les deux groupes de patients n'a été observée, à l'exception d'un pic de concentration sérique de sulfapyridine significativement plus élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique de sulfapyridine était également plus importante, mais sans différence statistiquement significative.

Biodisponibilité chez les patients âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la sulfasalazine et de ses métabolites ont été comparées chez des patients jeunes (âge moyen de 40,5 ans) et chez des patients âgés (âge moyen de 74,4 ans), tous atteints de polyarthrite rhumatoïde; l'étude a porté sur des patients ayant reçu une dose unique de 2 g par voie orale, à jeun et à l'état d'équilibre. En ce qui concerne la sulfasalazine, la seule différence observée entre les deux groupes était un allongement de la demi-vie du produit chez les personnes âgées; on n'a noté aucune différence significative pour ce qui est du plateau de concentration plasmatique, ni de la clairance rénale. Pour la sulfapyridine, le délai d'obtention du pic plasmatique (t_{max}) et le volume de distribution avaient sensiblement augmenté chez les patients âgés ayant reçu une dose unique, mais cette différence a disparu après l'administration prolongée du produit. Ces données indiquent que les caractéristiques pharmacocinétiques de la sulfasalazine ne dépendent pas de l'âge des patients, mais que le phénotype d'acétylation joue un rôle beaucoup plus important.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-SULFASALAZINE (sulfasalazine) et pms-SULFASALAZINE-E.C. (comprimés de sulfasalazine à libération retardée) sont indiquées à titre de traitement adjuvant de la rectocolite hémorragique sévère, de la rectite ou de la rectocolite hémorragique distale et de la maladie de Crohn. Ce médicament est surtout utile en administration prolongée.

pms-SULFASALAZINE-E.C. est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, lorsque le traitement par un des médicaments de première intention habituels s'avère inefficace

CONTRE-INDICATIONS

pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont contre-indiquées :

- en présence d'hypersensibilité à la sulfasalazine, à ses métabolites, ou à tout autre constituant du produit (*voir* Composition), aux sulfamides ou aux salicylés;
- chez les enfants de moins de 2 ans;
- en présence d'obstructions intestinales ou urinaires;

- chez les patients souffrant de porphyrie, car ces agents peuvent précipiter une crise aiguë;
- chez les patients présentant des crises d'asthme aiguës, de l'urticaire, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques dues à l'administration de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'administration du produit a entraîné une réaction anaphylactique mortelle chez certains de ces patients;
- chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73m²) et/ou d'insuffisance hépatique sévère (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. doivent être administrés sous surveillance médicale. La sulfasalazine présente un risque de toxicité commun à d'autres sulfamides (p. ex., hypersensibilité, insuffisance rénale ou hépatique, troubles hématologiques), notamment à la sulfapyridine; il convient de prendre les mêmes précautions que lors de l'administration d'autres sulfamides (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

pmw-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. ne devrait être administrée qu'après avoir fait une évaluation précise des risques et des avantages pour les patients qui présentent des lésions hépatiques ou rénales, une dyscrasie sanguine, une allergie ou un asthme bronchique sévère. On a signalé des cas de pancréatite chez certaines personnes susceptibles.

On a rapporté des cas de décès après administration de la sulfasalazine du fait de réactions d'hypersensibilité, d'agranulocytose, d'anémie aplasique, d'autres dyscrasies sanguines, de lésions hépatiques et rénales, des troubles neuromusculaires et du SNC irréversibles et d'alvéolite fibrosante. La présence de signes cliniques tels qu'un mal de gorge, de la fièvre, une pâleur, un purpura ou un ictère pendant le traitement peuvent signaler l'existence d'une dépression médullaire, d'une hémolyse ou d'une intoxication hépatique. Le traitement par la sulfasalazine doit être interrompu jusqu'à l'obtention des résultats des analyses sanguines.

La sulfasalazine ou ses métabolites peuvent influencer sur l'absorbance ultraviolet, en particulier à 340 nm, et peuvent donc avoir des effets sur certaines épreuves de laboratoire qui utilisent le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD[H]) ou le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP[H]). La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de ces épreuves de laboratoire chez les patients qui prennent de la sulfasalazine (*voir* Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire).

Le risque de manifestations graves, voire mortelles, comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, semble être le plus élevé au cours des trois premiers mois du traitement par sulfasalazine. Il est important d'assurer une surveillance étroite au cours de cette période, afin de repérer sans délai la présence de telles manifestations et de les traiter adéquatement.

Un hémogramme, une formule leucocytaire et des épreuves de la fonction hépatique doivent être réalisés avant de commencer à administrer la sulfasalazine, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement. Ensuite, ces tests doivent être répétés une fois par mois pendant les trois mois suivants, puis une fois tous les trois mois, ou selon les indications cliniques. Par ailleurs, on doit procéder à une évaluation de la fonction rénale (dont une analyse d'urine) chez tous les patients avant la mise en route du traitement, puis au moins une fois par mois durant les trois premiers mois du traitement. Par la suite, la surveillance doit être assurée suivant l'état du patient. Une tendance à la baisse du nombre de cellules sanguines constitue un meilleur indicateur qu'une valeur unique (*voir* Surveillance et épreuves de laboratoire).

L'administration de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. peut entraîner une coloration jaune-orange de l'urine. On a également signalé quelques cas de changement de couleur de la peau et de coloration jaune des lentilles de contact souples.

Système gastro-intestinal

Des cas isolés ont été rapportés où comprimés de sulfasalazine à libération retardée a traversé l'intestin sans avoir été désintégré. Ce phénomène pourrait être dû à l'absence d'estérase intestinale chez les patients. Le cas échéant, il faut arrêter le traitement par pms-SULFASALAZINE-E.C.

Système hématologique

Chez tous les patients, mais en particulier chez ceux souffrant d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, il faut rechercher régulièrement des signes d'anémie hémolytique. Ce trouble est fréquemment proportionnel à la dose. En cas de réaction toxique ou d'hypersensibilité, il faut immédiatement arrêter le traitement.

On a rapporté des cas de dépression médullaire (se manifestant le plus souvent sous forme de leucopénie); cette complication survient en général au cours des trois premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, le phénomène a été réversible après l'arrêt du traitement. Il est nécessaire de pratiquer une numération sanguine, avec une formule différentielle des globules blancs, avant de mettre en route le traitement, puis très régulièrement au cours des trois premiers mois du traitement. Une tendance à la baisse de tout élément figuré du sang constitue un meilleur indicateur qu'une valeur unique.

Après cette période, il faut effectuer une nouvelle numération-formule sanguine chaque fois que l'affection évolue ou en cas de symptômes d'infection.

On a signalé la survenue d'infections graves associées à une dépression médullaire, y compris des cas d'état septique et de pneumonie.

Il faut faire pratiquer une numération des globules rouges et des plaquettes avant la mise en route du traitement, et régulièrement pendant celui-ci.

Fonction hépatique

On a rapporté une insuffisance hépatique et une hausse des enzymes hépatiques chez des patients atteints d'une affection hépatique préexistante qui avaient reçu un produit renfermant de l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS) méسالazine. Par conséquent, pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (*voir* CONTRE-INDICATIONS). La prudence est de mise chez les patients qui présentent une atteinte hépatique légère ou modérée, et pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. ne devrait être administré que si les bienfaits prévus l'emportent nettement sur les risques possibles. Il faut pratiquer un bilan hépatique avant et régulièrement pendant le traitement.

Réactions d'hypersensibilité

Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux

Des réactions d'hypersensibilité systémiques sévères, voire mortelles, ont été signalées chez des patients traités par divers médicaments, y compris la sulfasalazine. Elles peuvent comprendre une atteinte viscérale (hépatite, néphrite, myocardite, pseudo-monoonucléose), des anomalies hématologiques (histiocytose hématophagique), une pneumonite (avec infiltration d'éosinophiles) et une réaction générale d'hypersensibilité comme la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux. Il importe de souligner que les premiers signes d'hypersensibilité, comme la fièvre, des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique et/ou une hépatomégalie et une éosinophilie ou une lymphadénopathie, peuvent être présents même si aucune éruption cutanée n'est apparente. En présence de tels signes ou symptômes, il faut évaluer immédiatement l'état du patient. Si l'examen étiologique ne révèle aucune autre cause possible, il faut mettre fin à l'administration de la sulfasalazine.

On a rapporté une insuffisance hépatique et une hausse des enzymes hépatiques chez des patients atteints d'une affection hépatique préexistante qui avaient reçu un produit renfermant de l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS)/méسالazine. Par conséquent, pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (*voir* CONTRE-INDICATIONS). La prudence est de mise chez les patients qui présentent une atteinte hépatique légère ou modérée, et pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. ne devraient être administrés que si les bienfaits prévus l'emportent nettement sur les risques possibles.

Graves réactions cutanées

De graves réactions cutanées, dont certaines ont été mortelles, notamment l'érythrodermie, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalées en de rares occasions dans le cadre de l'emploi de la sulfasalazine. Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; en effet, dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Il convient donc de cesser l'emploi de la sulfasalazine dès les premiers signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Autres

Les patients allergiques au furosémide, aux diurétiques thiazidiques ou aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent également présenter des réactions d'hypersensibilité à ce médicament. Il faut demeurer à l'affût de signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Système immunitaire

Le patient qui contracte une infection pendant son traitement par la sulfasalazine doit faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'infection grave, il faut cesser l'administration du médicament. L'emploi de la sulfasalazine est à envisager avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou qui souffrent d'une affection sous-jacente les prédisposant aux infections.

Fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale, y compris des modifications négligeables de la fonction rénale, et de néphrites interstitielles aiguës ou chroniques, ont été associés aux produits renfermant de la mésalamine et aux promédicaments de la mésalamine. pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS). La prudence est de mise chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée, et pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. ne devrait être administré que si les bienfaits prévus l'emportent nettement sur les risques possibles. Il faut pratiquer des analyses d'urine avant et régulièrement pendant le traitement.

Il faut assurer une hydratation appropriée des patients afin d'éviter la formation de cristaux et de calculs rénaux.

Fonction sexuelle / Reproduction

Certains cas d'oligospermie avec infertilité ont été rapportés à propos de patients traités par sulfasalazine. Il semble que l'arrêt du traitement fasse rétrocéder ces effets dans un délai de 2 à 3 mois.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Voici des analyses importantes à effectuer pour le suivi des patients (d'autres analyses de laboratoire seraient justifiées pour certains patients, en fonction de leur état de santé) :

On a rapporté des cas de dépression médullaire (se manifestant le plus souvent sous forme de leucopénie); cette complication survient en général au cours des trois premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, le phénomène est réversible après l'arrêt du traitement.

Un hémogramme, une formule leucocytaire et des épreuves de la fonction hépatique doivent être réalisés avant de commencer à administrer la sulfasalazine, puis toutes les deux semaines pendant

les trois premiers mois du traitement. Ensuite, ces tests doivent être répétés une fois par mois pendant les trois mois suivants, puis une fois tous les trois mois, ou selon les indications cliniques. Par ailleurs, on doit procéder à une évaluation de la fonction rénale (dont une analyse d'urine) chez tous les patients avant la mise en route du traitement, puis au moins une fois par mois durant les trois premiers mois du traitement. Par la suite, la surveillance doit être assurée suivant l'état du patient. Une tendance à la baisse du nombre de cellules sanguines constitue un meilleur indicateur qu'une valeur unique. (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Une proctoscopie et une sigmoïdoscopie peuvent s'avérer périodiquement nécessaires pendant le traitement pour évaluer la réponse thérapeutique du patient et déterminer les ajustements posologiques.

Populations particulières

Grossesse et reproduction

Il ne faut administrer la sulfasalazine à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Effets tératogènes

La prise orale de sulfasalazine entraîne l'inhibition de l'absorption et du métabolisme de l'acide folique et peut causer une carence en acide folique. On a signalé des cas d'anomalies du tube neural chez des nourrissons dont la mère avait reçu de la sulfasalazine pendant la grossesse. Le lien entre l'emploi de sulfasalazine et ces anomalies n'a toutefois pas été parfaitement établi. Comme on ne peut écarter la possibilité que la sulfasalazine soit nocive pour le fœtus, on ne doit administrer ce produit à des femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

Des études sur la reproduction ont été effectuées sur des rates et des lapines avec des doses de sulfasalazine allant jusqu'à 6 fois les doses administrées à des êtres humains; elles n'ont révélé aucune altération de la fertilité, ni d'anomalie chez les fœtus.

Une étude a porté sur l'issue de la grossesse dans un groupe de femmes enceintes souffrant de maladie inflammatoire de l'intestin et traitées par la sulfasalazine seule ou associée à une corticothérapie et un groupe de femmes enceintes souffrant de la même maladie, mais non traitées. Les incidences de de la morbidité et de la mortalité fœtales étaient comparables dans les deux groupes et correspondaient aux incidences observées dans la population en général.

Effets non tératogènes

La sulfasalazine et la sulfapyridine traversent la barrière placentaire. Bien qu'on ait démontré que la sulfapyridine déplace faiblement la bilirubine, il faut garder à l'esprit la possibilité d'apparition d'un ictère nucléaire chez le nouveau-né.

Un cas d'agranulocytose a été rapporté chez un nourrisson dont la mère avait été traitée par la sulfasalazine et de la prednisone pendant sa grossesse.

Allaitement

La sulfasalazine est excrétée dans le lait maternel; il faut donc être prudent quant à l'administration de ce produit chez les femmes qui allaitent. La concentration de sulfapyridine dans le lait maternel est de 30 à 60 % de celle présente dans le sérum de la mère. Cependant, comme la sulfapyridine déplace faiblement la bilirubine, le risque d'ictère nucléaire chez le nourrisson en bonne santé peut se révéler faible aux doses thérapeutiques. De faibles quantités de sulfasalazine et de sulfapyridine passent dans le lait maternel. La prudence est de mise, surtout si le nourrisson est né prématurément ou accuse un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. On a signalé des cas de selles sanguinolentes ou de diarrhée chez des nourrissons dont les mères prenaient de la sulfasalazine pendant l'allaitement. Parmi les cas dont le dénouement est connu, ces symptômes se sont résorbés après l'arrêt du traitement.

Enfants

Comme l'emploi de sulfasalazine chez l'enfant atteint de polyarthrite juvénile peut entraîner une réaction apparentée à la maladie sérique, il est déconseillé chez ce type de patient.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables de la sulfasalazine peuvent être plus fréquents et plus sévères chez les patients « acétyleurs lents ».

La plupart des effets secondaires sont proportionnels à la dose et les symptômes peuvent être soulagés par une diminution de la posologie. On observe une augmentation de la fréquence des effets indésirables en cas d'administration d'une dose quotidienne totale de 4 g ou plus, ou d'un taux sérique de sulfapyridine totale supérieur à 50 mcg/mL. On a rapporté des cas d'hypersensibilité, pour lesquels la diminution de la posologie ne produit aucun effet.

Il a été démontré que la fréquence et l'intensité des manifestations dyspeptiques assez courantes chez les patients intolérants aux comprimés non enrobés sont sensiblement réduites grâce au recours aux comprimés de sulfasalazine à libération retardée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : nausées, vomissements, gêne gastrique, méthémoglobinémie, anorexie, céphalées et oligospermie apparemment réversible. Ces effets touchent environ un tiers des patients. Parmi les effets indésirables moins fréquents, citons : des éruptions cutanées, des érythèmes, du prurit, de l'urticaire, de la fièvre, une anémie avec corps de Heinz, une anémie hémolytique, une leucopénie, une anémie mégaloblastique (macrocytaire) et de la cyanose; ces réactions peuvent toucher 1 patient sur 30 ou moins.

La liste ci-après comporte quelques effets indésirables qui n'ont pas été associés à ce médicament précisément; toutefois, comme la sulfasalazine présente des similarités pharmacologiques avec les sulfamides, il faut tenir compte de ces réactions en cas d'administration de la sulfasalazine.

Autres effets indésirables survenant rarement, chez environ 1 patient sur 1000 ou encore plus rarement:

Dyscrasies sanguines : anémie aplasique, agranulocytose, purpura, thrombocytopénie et hypoprothrombinémie, pancytopénie, macrocytose, neutropénie congénitale et syndrome myélodysplasique.

Réactions d'hypersensibilité : érythème polymorphe (syndrome de Stevens Johnson), dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell) accompagnée de lésions cornéennes, anaphylaxie, syndrome de la maladie sérique, pneumopathie avec ou sans éosinophilie, vasculite, alvéolite fibrosante, pleurésie, péricardite avec ou sans tamponade, myocardite allergique, périartérite noueuse, hépatite et nécrose hépatique avec et sans complexes immuns, parapsoriasis varioliforme (syndrome de Mucha-Habermann), rhabdomyolyse, photosensibilisation, arthralgie, œdème périorbitaire, injection conjonctivale et sclérale, alopecie et induction d'autoanticorps.

Réactions cutanées : œdème facial, exanthème, lichen plan, pustulose exanthématique aiguë généralisée, toxidermie avec éosinophilie et symptômes systémiques, œdème angioneurotique.

Réactions gastro-intestinales : hépatite, pancréatite, diarrhée sanguinolente, trouble de l'absorption de l'acide folique, trouble de l'absorption de la digoxine, stomatite, ulcère buccal, diarrhée, douleurs abdominales, aggravation de la rectocolite hémorragique, colite pseudomembraneuse et entérocolite neutropénique.

Réactions respiratoires : toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle (parfois mortelle).

Réactions au niveau du SNC : myélite transverse, convulsions, lésions transitoires de la corne postérieure de la moelle, syndrome de la queue de cheval, syndrome de Guillain-Barré, neuropathie périphérique, encéphalopathie, dépression, vertiges, hypoacousie, insomnie, ataxie, hallucinations, acouphènes et somnolence. On a rapporté trois cas de méningite aseptique au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par des comprimés de sulfasalazine à libération prolongée.

Réactions neurologiques : altération des perceptions olfactives et gustatives.

Réactions hépatiques : élévation des taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique, hépatite fulminante (ayant parfois nécessité une greffe de foie), ictère, ictère cholestatique, cirrhose et lésions hépatocellulaires possibles, y compris nécrose du foie et insuffisance hépatique.

Réactions rénales : néphrite aiguë toxique avec oligurie et anurie, syndrome néphrotique, hématurie, cristaux urinaires, protéinurie et néphrite interstitielle, syndrome hémolytique et urémique.

Réactions touchant l'appareil locomoteur et les tissus conjonctifs : syndrome de Sjögren et lupus érythémateux aigu disséminé.

Autres réactions : changement de couleur des urines et de la peau. Les sulfamides ont certaines similarités chimiques avec certains goitrigènes, des diurétiques, l'acétazolamide, les thiazidiques et des hypoglycémisants oraux. Un goitre, un effet diurétique et des hypoglycémies sont survenus en de rares occasions chez des patients traités par des sulfamides. Une sensibilité croisée avec les

produits susmentionnés pourrait exister. Les rats semblent particulièrement sensibles aux effets goitrigènes des sulfamides et l'administration prolongée de ces produits a été à l'origine de cancers de la thyroïde dans cette espèce.

Rapports de pharmacovigilance

Les effets indésirables mentionnés ci-après ont été recensés après la commercialisation de produits contenant de la mésalamine ou métabolisés en mésalamine. Comme ces rapports sont volontaires et que la taille de la population visée n'est pas connue, il est impossible d'obtenir une estimation de la fréquence de ces manifestations. Cela dit, elles ont été retenues en raison de leur gravité, de leur fréquence ou de leur lien de causalité possible avec la mésalamine :

Dyscrasies sanguines : pseudo-monoonucléose

Troubles cardiaques : myocardite

Troubles hépatobiliaires : hépatite cholestatique, cholestase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en folate

Troubles rénaux et urinaires : néphrolithiase

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur oropharyngée

Troubles vasculaires : pâleur

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des associations contenant les médicaments suivants (selon le dosage) peuvent interagir avec la sulfasalazine :

Les interactions médicamenteuses et/ou les problèmes connexes suivants ont été choisis en fonction de leur importance clinique :

- antibiotiques;
- anticoagulants, coumarine ou dérivés de l'indandione;
- anti-épileptiques, hydantoïne;
- antidiabétiques administrés par voie orale.

Les interactions médicamenteuses et/ou les problèmes connexes suivants ont été choisis en fonction de leur mécanisme d'action possible (détails entre parenthèses) :

- digitaliques ou acide folique
(La sulfasalazine peut inhiber l'absorption de ces médicaments et en diminuer la concentration sérique; les besoins en acide folique pourraient être augmentés chez les patients traités par la sulfasalazine.)
(Les patients traités par des digitaliques doivent être suivis rigoureusement pour détecter toute modification de l'action de ce médicament. On a rapporté des cas de baisse de l'absorption de la digoxine, se traduisant par l'obtention de taux sériques non thérapeutiques, chez des patients qui prenaient ce produit en même temps que la sulfasalazine à prise orale.)
- méthénamine
(Si l'urine est acide, la méthénamine se transforme en formaldéhyde, qui peut former un précipité insoluble avec certains sulfamides et accroître ainsi le danger de formation de cristaux dans l'urine; on déconseille l'administration concomitante de ces produits.)
- méthotrexate
(Les sulfamides peuvent déplacer ce médicament de ses sites de liaison aux protéines et/ou inhiber son métabolisme, ce qui entraînerait un accroissement des effets et/ou de la toxicité du produit ou de leur durée; il pourrait s'avérer nécessaire d'adapter la posologie du méthotrexate pendant et après le traitement par des sulfamides; la prise orale simultanée de sulfasalazine et de méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a pas entraîné d'altération de l'élimination de ces agents; cependant, on a rapporté une hausse de la fréquence d'effets indésirables touchant les voies digestives, surtout des nausées.)
- oxyphénbutazone ou phénylbutazone
(Les effets de ces médicaments peuvent être potentialisés lors d'une administration concomitante avec des sulfamides, du fait de leur déplacement des sites de liaison aux protéines plasmatiques.)
- médicaments photosensibilisants
(On conseille d'être prudent lors de l'administration de ce type de médicament en même temps que la sulfasalazine, car il existe un risque d'augmentation de la photosensibilisation.)
- probénécide
(L'utilisation concomitante de ce produit diminue la sécrétion tubulaire rénale des sulfamides, ce qui entraîne un accroissement du taux sérique et/ou de la toxicité des sulfamides, ainsi qu'une prolongation de leur durée; il pourrait être nécessaire d'adapter la posologie des sulfamides pendant et après le traitement par le probénécide; il serait également utile de doser les taux sériques des sulfamides en cas de traitement prolongé par le probénécide.)
- sulfinpyrazone
(L'administration concomitante avec des sulfamides peut déplacer ceux-ci de leurs sites de liaison avec les protéines et en diminuer l'excrétion rénale; il en résulte une augmentation des concentrations sériques et de la toxicité des sulfamides; il pourrait être nécessaire d'adapter la posologie des sulfamides pendant et après le traitement par la sulfinpyrazone.)

- thiopurine méthyltransférase
(À cause de l'effet inhibiteur de la sulfasalazine sur la thiopurine méthyltransférase, on a rapporté des cas de dépression médullaire et de leucopénie chez des patients qui recevaient simultanément de la sulfasalazine par voie orale et de la thiopurine 6-mercaptopurine ou son précurseur, l'azathioprine.)

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à l'un de ses métabolites (mésalamine/mésalazine), on a observé plusieurs cas d'interférence possible du médicament avec le dosage urinaire des normétanéphrines mesuré par chromatographie, lesquels ont entraîné des résultats faussement positifs.

La sulfasalazine ou ses métabolites peuvent influencer sur l'absorbance ultraviolet, en particulier à 340 nm, et peuvent donc avoir des effets sur certaines épreuves de laboratoire qui utilisent le NAD(H) ou le NADP(H) pour mesurer l'absorbance ultraviolet à cette longueur d'onde approximative. Des exemples de tels essais peuvent inclure le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la créatine kinasemuscle/brain (CK-MB), de la glutamate déshydrogénase (GDH), de l'ammoniac, de la thyroxine ou du glucose. Consulter le laboratoire effectuant l'épreuve pour connaître la méthode utilisée. La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de ces analyses de laboratoire chez les patients qui prennent de la sulfasalazine. Les résultats doivent être interprétés conjointement avec les résultats cliniques (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

SURDOSAGE

Symptômes

Similaires à ceux du surdosage avec n'importe quel sulfamide, les plus fréquents étant des troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements), de la somnolence, des convulsions, une hématurie, la formation de cristaux urinaires et une anurie. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont plus exposés au risque de manifestation toxique grave. Il convient de mettre le patient en observation pour détecter l'installation d'une méthémoglobinémie ou d'un sulfhémoglobinémie, qu'il faut traiter de façon appropriée, le cas échéant. On peut effectuer des dosages sériques de la sulfapyridine pour suivre l'évolution du surdosage.

Traitement

Lavage gastrique ou provocation de vomissements associés à la prise d'un purgatif, comme indiqué. Alcalinisation de l'urine. Si la fonction rénale est normale, hydratation forcée. En cas d'anurie, restriction hydrique et sodée, et traitement approprié. La mise en place d'une sonde urinaire est indiquée en cas de blocage rénal complet par des cristaux. Le faible poids moléculaire de la sulfasalazine et de ses métabolites peut favoriser l'élimination de ces produits

par dialyse. En cas d'agranulocytose, arrêter immédiatement l'administration du médicament, hospitaliser le patient et instaurer un traitement approprié.

En cas de réactions d'hypersensibilité, arrêter immédiatement le traitement. De telles réactions peuvent être maîtrisées par l'administration d'un antihistaminique et, au besoin, par une corticothérapie systémique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. doit être adaptée en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance du patient au médicament. Les comprimés et les comprimés à libération prolongée doivent être pris à intervalles réguliers sur une période de 24 heures. Il est conseillé de prendre les comprimés de pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. pendant les repas. Pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, l'intervalle entre les prises du soir et du matin ne doit pas dépasser 8 heures.

Chez les patients qui n'ont jamais été traités par la sulfasalazine, la posologie doit être augmentée progressivement au cours des premières semaines de traitement. L'incidence d'effets indésirables tend à augmenter si la dose quotidienne est de 4 g ou plus; il faut avertir les patients qui reçoivent de telles doses de ce risque et les suivre rigoureusement pour rechercher la présence de réactions indésirables.

Posologie recommandée et réglage posologique

Maladie inflammatoire de l'intestin, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

1. Accès aigu :

Adultes :

Accès sévère : 2 à 4 comprimés, 3 ou 4 fois par jour

Accès modéré ou léger : 2 comprimés, 3 ou 4 fois par jour

Enfants :

Poids corporel de 25 à 35 kg: 1 comprimé, 3 fois par jour

Poids corporel de 35 à 50 kg: 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour

2. Prophylaxie :

Adultes :

Au stade de rémission de la rectocolite hémorragique, la posologie d'entretien recommandée pour prévenir les symptômes est de 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour. Le traitement, à cette

posologie, doit être poursuivi indéfiniment, à moins que ne surviennent des effets indésirables. En cas d'aggravation de la maladie, augmenter la posologie à 2 à 4 comprimés, 3 ou 4 fois par jour.

Enfants :

Poids corporel de 25 à 35 kg: 1 comprimé, 2 fois par jour

Poids corporel de 35 à 50 kg : 1 comprimé, 2 ou 3 fois par jour

En cas d'effets secondaires de type gastro-intestinal avec les comprimés de pms-SULFASALAZINE non enrobés, utiliser les comprimés de pms-SULFASALAZINE entérosolubles ou diminuer la posologie.

Polyarthrite rhumatoïde

1. Adultes

2 comprimés à libération prolongée, 2 fois par jour

Voici des conseils relatifs à l'augmentation de la posologie au début du traitement :

	1 ^{re} semaine	2 ^e semaine	3 ^e semaine	4 ^e semaine et après
Matin		1 compr. à libération prolongée	1 compr. à libération prolongée	2 compr. à libération prolongée
Soir	1 compr. à libération prolongée	1 compr. à libération prolongée	2 compr. à libération prolongée	2 compr. à libération prolongée

En l'absence de réponse après deux mois de traitement, la dose quotidienne totale peut être augmentée à 3 g. Certains patients réagissent bien à une dose quotidienne totale de 1,5 g.

Un effet clinique se manifeste généralement après 1 à 2 mois de traitement. Un traitement concomitant par des analgésiques et/ou des anti-inflammatoires est recommandé jusqu'à ce que l'effet de pms-SULFASALAZINE E.C. soit apparent. Le comprimé entérosoluble est efficace et bien toléré en administration prolongée.

2. Enfants :

L'utilisation de la sulfasalazine pour le traitement de la polyarthrite juvénile n'est pas recommandée étant donné que son efficacité et son innocuité n'ont pas été établies pour cette population particulière.

Populations particulières

1. Personnes âgées

Les données pharmacocinétiques montrent qu'il n'est pas nécessaire de prescrire des posologies particulières chez les personnes âgées.

2. Insuffisance rénale

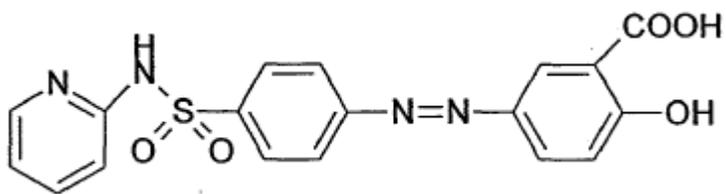
pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance rénale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Sulfasalazine, USP
Nom chimique :	Acide 2-hydroxy-5-[[4-[(2-pyridinylamino) sulfonyl]phényl]azo]benzoïque
Formule moléculaire :	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ S
Masse moléculaire :	398,40 C 54,27 %, H 3,54 %, N 14,06 %, O 20,08 %, S 8,05 %
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

<i>Description :</i>	Cristaux minuscules jaune-brunâtre qui.
<i>Point de fusion :</i>	se décomposent à une température de 240 à 245 °C
<i>Solubilité :</i>	Légèrement soluble dans la bière. Pratiquement insoluble dans l'eau, le benzène, le chloroforme et l'éther.
<i>UV Max :</i>	UV max : 237 et 359 nm

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont disponibles dans les formes posologiques suivantes :

pms-SULFASALAZINE 500 mg :

Chaque comprimé jaune foncé, rond, biconvexe, sécable d'un côté et identifié PMS de l'autre côté contient : 500 mg de sulfasalazine. Disponible en bouteilles de 100 et de 500.

pms-SULFASALAZINE-E.C. 500 mg :

Chaque comprimé jaune foncé, de forme ovale et entérosoluble contient : 500 mg de sulfasalazine. Disponible en bouteilles de 100 et de 500.

Composition

Les ingrédients non-médicinaux dans pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont :

pms-SULFASALAZINE 500 mg:

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium.

pms-SULFASALAZINE-E.C. 500 mg:

Carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, citrate de sodium déshydraté, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, propylène glycol, résine acrylique, stéarate de magnésium, et talc.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Étant donné qu'on connaît mal l'étiologie de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, il est difficile d'établir l'importance relative des différentes actions pharmacologiques de la sulfasalazine.

La sulfasalazine est utilisée depuis plus de 40 ans pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Comme les autres composés azoïques, la sulfasalazine possède une certaine affinité pour les tissus conjonctifs. Elle a également un effet antibactérien et anti-inflammatoire. On a émis également l'hypothèse d'un effet sur la synthèse et le métabolisme des prostaglandines. Des modifications importantes de paramètres immunologiques ont permis de démontrer l'action immunosuppressive de la sulfasalazine.

Toutes les études ont montré qu'il n'existe pas de traitement étiologique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Le succès du traitement dépend en fait de la localisation de la maladie. Lors d'études effectuées par Gabel, Goldstein et coll., les auteurs avaient montré que les meilleurs résultats étaient obtenus avec la sulfasalazine, quand l'emploi de ce médicament était bien toléré et entraînait peu d'effets secondaires (13 %). D'après les résultats des études de Goldstein et coll., la sulfasalazine à elle seule constitue un traitement efficace de la maladie de Crohn.

Une posologie de 2 g/jour représentait un traitement d'entretien satisfaisant de la rectocolite hémorragique et devrait être poursuivie en l'absence de contre-indication due à des effets secondaires. Cette même posologie devrait donner de bons résultats en cas de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn n'ayant pas réagi favorablement à une corticothérapie et à un traitement par l'azathioprine.

Il est difficile d'évaluer pour chaque cas particulier si les effets indésirables sont dus à la sulfasalazine ou aux symptômes de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn. Les effets secondaires les plus fréquents sont dus à une intolérance de l'estomac et du tube digestif supérieur au médicament (par ex., nausées, vomissements, troubles gastriques, anorexie).

Le fait de diminuer la posologie du médicament peut réduire la fréquence des effets indésirables. Le recours aux comprimés de sulfasalazine à libération retardée (pms-SULFASALAZINE-E.C.) peut être une autre solution pour diminuer la fréquence des effets indésirables.

Holdsworth a rapporté que des patients présentant des effets secondaires non liés à la posologie (par ex., éruptions cutanées, fièvre, allergies) pouvaient être facilement désensibilisés. Ensuite, les patients peuvent être traités par des posologies de 2 ou 3 g/jour.

TOXICOLOGIE

Toxicité après dose unique

Dans le cadre des études de toxicité liée à l'administration de doses uniques à la souris, au rat et au lapin, la toxicité du médicament administré par voie orale était faible pour les trois espèces étudiées, la DL₅₀ étant supérieure à la dose maximale tolérée de 15 g/kg chez la souris et de 7,5 g/kg chez le rat et le lapin.

Toxicité après administration de doses répétées

Rat

Chez le rat, la dose de 200 mg/kg a été bien tolérée, à l'exception d'une affection thyroïdienne réversible. À des doses de 500 et 800 mg/kg, certains paramètres étaient modifiés par le médicament (prise de poids corporel, poids des divers organes, fonction et morphologie de la thyroïde). La plupart de ces effets ont disparu après une période de convalescence.

Chien

Chez le chien, des doses de 250 et 500 mg/kg ont été bien tolérées, à l'exception d'une augmentation du poids relatif de la thyroïde. Deux chiens traités par des doses 800 mg/kg ont présenté une atrophie de l'épithélium testiculaire. (On a rapporté que la diminution de la fertilité chez l'homme et chez l'animal est réversible [voir « Toxicité sur la reproduction »].)

Toxicité sur la reproduction

Lors des **études de fertilité chez les rats**, des doses de 200, 500 et 800 mg/kg ont provoqué une diminution de la fertilité chez les mâles, qui s'est révélée réversible. On n'a noté d'autres réactions néfastes chez les parents et dans la génération suivante qu'à la dose de 800 mg/kg.

Au cours des **études de tératologie chez la rate**, la dose de 200 mg/kg n'a entraîné aucune réaction indésirable. La dose de 500 mg/kg a provoqué une prise de poids chez la mère et le fœtus, et la dose de 800 mg/kg a également eu un effet sur la croissance du squelette et le taux d'implantation.

Au cours des **études de tératologie chez la lapine**, et aux mêmes doses, on a constaté une perte de poids transitoire chez les mères aux doses de 500 et 800 mg/kg, mais sans incidence sur les nouveau-nés.

Dans une **étude périe et postnatale chez la rate**, la dose de 200 mg/kg n'a pas entraîné de réactions indésirables. Les doses de 500 et de 800 mg/kg avaient des effets toxiques sur la mère : diminution de la prise de poids corporel et, pour la dose de 800 mg/kg, un travail plus laborieux (dystocie). Cela a entraîné une augmentation de la mortalité des ratons et une diminution de leur poids.

Mutagénicité

Une batterie de tests de mutagénicité effectués *in vitro*, à la recherche de mutations ponctuelles et d'aberrations chromosomiques, a montré que la sulfasalazine n'a pas d'activité mutagène dans les conditions où ont été faits les tests.

Cancérogénicité

On n'a pas effectué d'étude de cancérogénicité pour les raisons suivantes :

- La structure chimique de la sulfasalazine n'indique pas de risque cancérogène et la sulfasalazine n'a pas de similarité structurale avec d'autres cancérogènes.
- Les résultats des études de mutagénicité étaient négatifs.
- Les résultats des études de toxicité chronique n'ont pas indiqué de risque d'induction médicamenteuse de tumeurs.
- L'expérience de plus de 40 ans acquise avec la sulfasalazine chez l'homme n'a pas montré de cas de tumeur dont on ait suspecté l'association avec la sulfasalazine.

RÉFÉRENCES

1. Ahnfelt N-O and Björklund U. Extended report on bioavailability of Salazopyrin[®] tablets and Salazopyrin[®] EN coated tablets, which are both made to a new formulation. Project / Product Report L 318 G9. Pharmacia AB, Sweden (1984).
2. Ali A T M M et coll. Mode of action of sulphasalazine: An alternative view. *Lancet* (1982): 506-507.
3. Allgayer H et coll. Soyabean lipoxygenase inhibition: Studies with the sulphasalazine metabolites N-acetylaminosalicylic acid, 5-aminosalicylic acid and sulphapyridine. *Eur J Clin Pharmacol* (1984) 26: 449-451.
4. Allgayer H and Stenson W F. A comparison of effects of sulfasalazine and its metabolites on the metabolism of endogenous vs exogenous arachidonic acid. *Immun Pharmacol* (1988) 15: 39-46.
5. Astbury C et coll. A comparison of the single dose pharmacokinetics of sulfasalazine in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *Br J Rheumatol* (1988) 27: 133.
6. Azad Khan A K, Howes D T, Piris J and Truelove S C, Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis, *Gut* (1980) 21: 232-240.
7. Bach M K et coll. Inhibition by sulfasalazine of LTC synthetase and rat liver glutathione S-transferases. *Biochem Pharmacol* (1985) 34: 2695-2704.
8. Betts et coll. In vitro anti-oxidant properties of potential biotransformative products of salicylate, sulphasalazine and amidopyrine. *Free Radicals Biol Med* (1985) 1: 273-280.
9. Callen J P and Soderstrom R M, Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulphapyridine therapy, *South Med J* (1978) 71: 1159-1160.
10. Campbell D, Nya rön om Salazopyrins farmakokinetik och farmakologi /New findings concerning the pharmacokinetics and pharmacology of Salazopyrin/, *Läkartidningen* (1973) 70: 3068-3071.
11. Campbell D, Possible modes of action of Azulfidine / Salazopyrin, *Z Gastroenterol Suppl.* (1981) 19: 14-19.
12. Carlin G et coll. Effect of anti-inflammatory drugs on xanthine oxidase and xanthine oxidase induced depolymerization of hyaluronic acid. *Agents and Actions* (1985) 16: 377-384.
13. Carlin G et coll. Inhibition of leucocyte superoxide production by sulfasalazine. *Proceedings Int Conf Med Biochem Chem Aspects of Free Radicals*, Kyoto, April 9-13, 1988.

14. Cohen S M, Rosenthal D S, Karp P J, Ulcerative colitis and erythrocyte G6PD deficiency. Salicylazosulfapyridine-provoked hemolysis, J Am Med Ass (1969) 205: 528-530.
15. Comer S S and Jasin H E. In vitro immunomodulatory effects of sulfasalazine and its metabolites. J Rheumatol (1988) 15: 580-586.
16. Das K M, Eastwood M A, McManus J P A, Sircus W, The role of the colon in the metabolism of salicylazosulfapyridine, Scand J Gastroenterol (1974) 9: 137-141.
17. Das K M, Eastwood M A, McManus J P A, Sircus W, Adverse reactions during salicylazosulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype, N Engl Med (1973) 289: 491-495.
18. Franklin J L, Rosenberg I H, Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine), Gastroenterology (1973) 64: 517-525.
19. Gabel L, Anti-inflammatory drug treatment of Crohn's disease. A prospective evaluation of 100 consecutively treated patients, Project /Product Report 103 L318, 25-07 - 1979.
20. Gabor E P, Hemolytic anemia as adverse reaction to salicylazosulfapyridine, N Engl J Med (1973) 289: 1372.
21. Gibson P R and Jewell D P. Sulphasalazine and derivatives, natural killer activity and ulcerative colitis. Clin Science (1985) 69: 177-184.
22. Goldstein F, Menduke H, Thornton J J and Abramson J, Anti-inflammatory Drug Treatment of Crohn's Disease: A Prospective Evaluation of 100 consecutively Treated Patients, J Clin Gastroenterol (1980) 2: 77-85.
23. Goldstein F, Thornton J J and Abramson J, Anti-inflammatory Drug Treatment in Crohn's Disease, Am J Gastroenterol (1976) 66: 251-258.
24. Harris J, Archampong E Q, Clark C G, The effect on Salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured in vivo and in vitro, Gut (1972) 13: 855.
25. Harvath L et coll. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine by sulfones. J Immunol (1986) 137: 1305-1311.
26. Holdsworth C D, Sulphasalazine desensitization, Brit Med J (1981) 282: 110.
27. Holm G and Perlmann P, The effect of antimetabolites on the cytotoxicity by human lymphocytes, In: Advances in Transplantation, Ed by Dausset, J. et coll., Munksgaard, Copenhagen (1968) p. 155-161.

28. Hoult J R S and Moore P K. Effects of sulphasalazine and its metabolites on prostaglandin synthesis, inactivation and actions on smooth muscle. *Br J Pharmacol* (1980) 68: 719-730.
29. Järnerot G. Fertility, sterility and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* (1982) 17: 1-4.
30. Järnerot G, Into-Malmberg M-B, Esbjoernet E, Placental transfer of sulphasalazine and sulfapyridine and some of its metabolites, *Scand J Gastroenterol* (1981) 16: 693-697.
31. Järnerot G and Into-Malmberg M-B, Sulphasalazine treatment during breast feeding, *Scand J Gastroenterol* (1979) 14:869-871.
32. Jones J H, Gastrointestinal problems in pregnancy, *Practitioner* (1978) 220: 116-118.
33. Jonsson G. Sulfasalazine. Acute peroral toxicity studies - mouse, rat and rabbit. Project / Product Report L 318 C6. Pharmacia AB, Sweden (1982).
34. Jonsson G. SAP-M. Fertility study - rat. Project / Product Report L 318 C5. Pharmacia AB, Sweden (1977).
35. Jonsson G. SAP-M. Teratology study - rats. Project / Product Report L 318 C3. Pharmacia AB, Sweden (1976).
36. Jonsson G. SAP-M. Peri- and post-natal study - rats. Project / Product Report L 318 C2. Pharmacia AB, Sweden (1975).
37. Jonsson G, Bodin N and Waller T. Sulfasalazine. Six month peroral toxicity study - rat. Project / Product Report L 318 C7. Pharmacia AB, Sweden (1983).
38. Jonsson G and Falk J. SAP-M. Six-month oral toxicity study - dogs. Project / Product Report L 318 C4. Pharmacia AB, Sweden (1976).
39. Juhl R, Summers R W, Blaug S, Guillory J K, Diminished urinary digoxin (D) excretion after salicylazosulfapyridine (SASP), *Fed Proc* (1975) 34: 916.
40. Kaufman D W. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton MA. Publishing Sciences Group Inc. (1977) p. 296-313.
41. Kirkland D. Sulfasalazine. Metaphase analysis in human lymphocytes. Toxicol Report Reference No 43/8203. Toxicol Laboratories Ltd, England (1982).
42. Krook A et coll. The effect of metronidazole and sulfasalazine on the fecal flora in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* (1981) 16: 183-192.

43. Laursen M L, The influence of salicyl-azosulfapyridine on the immune response to antigenic tumour cells inoculated into the coecal lumen of C3H mice, *Scand J Gastroenterol* (1978) 13: 991-997.
44. Lennard-Jones J E, Baron J H, Bennett P N, Swarbrick E T, Coghill N F, Stewart J S, Dowling R H, Neale G, Jones F A, Misiewicz J J, Langman M J, Milton-Thompson G and Watkinson G, Sulphasalazine in asymptomatic Crohn's disease. A multicenter trial, *Gut* (1977) 18: 69-72.
45. Levi A J, Fisher A M, Hughes L, Hendry W F, Male infertility due to sulphasalazine, *Lancet* (1979) 2: 276-278
46. Martindale, The extra pharmacopoeia. Sulphonamides. Ed by Wade A, The Pharmaceutical Press, London, Ed 27, 1466-1467 (1977).
47. Meyler's side effects of drugs. Salicylates. Ed by Dukes M N G, Excerpta Medica, Amsterdam, Ed 9 (1980) p.130.
48. Miller B, Haematological effect of sulfasalazine, *Z Gastroenterologie* (1981) 19: 28-31.
49. Mogadam M, Dobbins W O, Korelitz B J, Ahmed S W, Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome, *Gastroenterology* (1981) 80: 72-76.
50. Molin L and Stendahl O. The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis. *Acta Med Scand* (1979) 206: 451-457.
51. Neal T M et coll. Inhibition of neutrophil degranulation and superoxide production by sulfasalazine. *Biochem Pharmacol* (1987) 36: 2765-2768.
52. Neumann V C and Grindulis K A. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: an old drug revived. *J Royal Society Med* (1984) 77: 169-172.
53. Neumann V C et coll. Effects of sulphasalazine on faecal flora in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with penicillamine. *Br J Rheumatol* (1987) 26: 334-337.
54. Peterkin G A G and Khan S A, Iatrogenic skin disease. *Practitioner* (1969) 202: 117-126.
55. Randall R E, Renal failure following antibiotics, *Ann Intern Med* (1967) 66: 1052-1053.
56. Rhodes J M et coll. Inhibition of leucocyte motility by drugs used in ulcerative colitis. *Gut* (1981) 22: 642-647.

57. Rubinstein A, Das K M, Melamed J, Murphy R A, Comparative analysis of systemic immunological parameters in ulcerative colitis and idiopathic proctitis: effects of sulfasalazine in vivo and in vitro, *Clin Exp Immunol* (1978) 33: 217-224.
58. Sandberg-Gertzén H et coll. In vitro effects of sulphasalazine, azodisal sodium, and their metabolites on clostridium difficile and some other faecal bacteria. *Scand J Gastroenterol* (1985) 20: 607-612.
59. Schröder H and Campbell D E S, Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man, *Clin Pharmacol Ther* (1972) 13: 539-551.
60. Schröder H and Evans D A P, Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects, *Gut* (1972) 13: 278-284.
61. Schröder H and Evans D A P, The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man, *Med Genet* (1972) 9: 168-171.
62. Schröder H, Lewkonja R M, Price Evans D A, Metabolism of salicylazosulfa-pyridine in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis, *Clin Pharmacol Ther* (1973) 14: 802-809.
63. Selhub J, Dhar G J, Rosenberg I H, Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine, *J Clin Invest* (1978) 61: 221-224.
64. Sharon P and Stenson W F. Metabolism and arachidonic acid in acetic acid colitis in rats. Similarities to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* (1985) 88: 55-63.
65. Sircar J C et coll. Inhibition of soybean lipoxygenase by sulfasalazine and 5aminosalicylic acid: a possible mode of action in ulcerative colitis. *Biochem Pharmacol* (1983) 32: 170-172.
66. Smith J N and Winship D H, Complications and extraintestinal problems in inflammatory bowel disease, *Med Clin North Am* (1980) 64: 1161-1171.
67. Stenson W F et coll. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* (1982) 69: 494-497.
68. Taggart A J et coll. The pharmacokinetics of sulphasalazine in young and elderly patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* (1987) 64: 29-36.
69. Tesh J et coll. SAP-M and Salazopyrin: Comparative effects of repeated oral administration on the progress and outcome of pregnancy in the rabbit. *Life Science Report No.78/PH1 2/030*. Life Science Research Ltd, England (1978).
70. Toovey S, Hudson E, Hendry W F, Levi A J, Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism, *Gut* (1981) 22: 445-451.

71. van Hees P A M, Clinical and pharmacological aspects of sulfasalazine, Diss Univ Nijmegen, Gist-Brocades, 219 pages (1979).
72. Varley R. Sulfasalazine. Bacterial mutagenicity tests. Toxicol Report Reference No 42/8203. Toxicol Laboratories Ltd, England (1982).
73. West B et coll. Effects of sulphasalazine (Salazopyrin) on faecal flora in patients with inflammatory bowel disease. Gut (1974) 15: 960-965.
74. West B, Lendrum R, Hill M J, Walker G, Effects of sulphasalazine (Salazopyrin) on faecal flora in patient with inflammatory bowel disease, Gut (1974) 15: 960-965.
75. Willoughby C P, Truelove S C, Ulcerative colitis and pregnancy, Gut (1980) 21: 469-474.
76. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23: 360-366.
77. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs 1995; 50: 137-156.
78. Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ. Role of sulphasalazine in the aetiology of folate deficiency in ulcerative colitis. Gut 1981; 22: 456-461.
79. Grindulis KA, McConkey B. Does sulphasalazine cause folate deficiency in rheumatoid arthritis? Scand Rheumatol 1985; 14: 265-270.
80. Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis. Br Med J 1986; 293: 1407.
81. Logan ECM, Williamson LM, Ryrie DR. Sulphasalazine associated pancytopenia may be caused by acute folate deficiency. Gut 1986; 27: 868-872.
82. Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 85-88.
83. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. Gut 1981; 22: 445-451.
84. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: Studies in man and rat. Gut 1984; 25: 1078-1084.
85. Ostensen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1994; 27: 486-503.

86. Mogadam M, Dobbins WO, Koerlitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76.
87. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S et coll. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Chapter 21. Antimicrobial and Antiparasitic Agents. PSG Publishing Company, Littleton, MA. Edited by Kaufman DW; 1977: 296-313).
88. Jarnerot G. Review: Fertility, sterility and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 1-4.
89. Juhl RP, Summers RW, Guillory JK, Blaug SM, Cheng FH, Brown DD. Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 387-394.
90. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mecaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 456-459.
91. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski, CL, Mays DC, Loftus EV, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656-664.
92. Haagsma CJ, Russel FGM, Vree TB, Van Riel PLCM, Van De Putte LBA. Combination of methotrexate and sulphasalazine in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetic analysis and relationship to clinical response. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 195-200.
93. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van De Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Clin Rheumatol* 1997; 36: 1082-1088.
94. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S, Paimela L, Rau R, Zeidler H, Leirisalo-Repo M, Peldan K. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-225.
95. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* (2010) 304: 1898-1901.
96. Ito T, Imai T, Kikumori T, Shibata A, Horiba T, Kobayashi H, Sawaki M, Watanabe R, Nakao A, Kiuchi T. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result. *Surg. Today* (2006) 36: 961-965.

97. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Pneumatology News* 5[8], 11. 2006.
98. Monographie du produit ^{Pr}SALAZOPYRIN^{MD}, Pfizer Canada Inc., date de révision : 17 décembre 2019, numéro de contrôle : 232478.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **pms-SULFASALAZINE** et **pms-SULFASALAZINE E.C.** (sulfasalazine et comprimés de sulfasalazine à libération retardée)

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE E.C. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. contiennent de la sulfasalazine et il est indiqué à titre de traitement adjuvant de la rectocolite hémorragique sévère (inflammation intestinale), de la rectite (inflammation du rectum) ou de la rectocolite hémorragique distale et de la maladie de Crohn.

pms-SULFASALAZINE-E.C. est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, lorsque le traitement par un des médicaments de première intention habituels se révèle inefficace.

Les effets de ce médicament :

Le mode d'action de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. est mal connu, mais l'on suppose que ce produit agit de trois façons :

- par son effet anti-inflammatoire, qui bloque la production et l'effet de certaines substances dans l'organisme (cyclo-oxygénase, prostaglandines et autres), qui jouent un rôle dans l'inflammation;
- par son effet bactériostatique (antibactérien), qui empêche la prolifération de certains types de bactéries qui pourraient jouer un rôle dans l'inflammation;
- par son effet immunosuppresseur (qui atténue la réponse immunitaire amplifiée du patient qui serait en cause dans les maladies inflammatoires).

Tous ces effets conjugués permettraient de réduire les symptômes de diarrhée, d'inflammation intestinale, d'œdème et de saignement de la muqueuse.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. si vous présentez l'un des antécédents suivants :

- hypersensibilité (réactions allergiques) à la sulfasalazine, à ses métabolites, aux sulfamides, aux salicylés ou à tout autre constituant du produit (**voir Les ingrédients non médicinaux importants**);
- blocage des intestins ou des voies urinaires;
- porphyrie (maladie touchant la synthèse des pigments dans les tissus);
- antécédents de crises d'asthme aiguës, d'urticaire, de

rhinite ou d'autres réactions allergiques dues à l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, étant donné que ces réactions sont graves et peuvent être mortelles (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie pour connaître la liste complète des cas où pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. ne doivent pas être utilisés);

- insuffisance rénale (problème au rein) sévère et/ou insuffisance hépatique (problème au foie) sévère (**voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de moins de deux ans.

L'ingrédient médicinal :

Sulfasalazine

Les ingrédients non médicinaux :

Les comprimés pms-SULFASALAZINE renferment : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium.

Les comprimés pms-SULFASALAZINE-E.C. renferment : Carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, citrate de sodium déshydraté, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, propylène glycol, résine acrylique, stéarate de magnésium, et talc.

La présentation :

pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. sont offerts sous les formes suivantes :

- pms-SULFASALAZINE : Comprimés. Disponible en bouteille de 100 et de 500.
- pms-SULFASALAZINE-E.C. : Comprimés de sulfasalazine à libération retardée. Disponible en bouteille de 100 et de 500.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un sulfamide, au furosémide ou à un diurétique thiazidique (pilules pour éliminer l'eau), à la dapsonne, à la sulfoxone, à un hypoglycémiant oral (médicament contre le diabète qu'on prend par voie orale), à un médicament contre le glaucome que vous prenez par voie orale (p. ex., l'acétazolamide, le dichlorphénamide, le méthazolamide) ou à un salicylé (p. ex., l'acide acétylsalicylique);f
- vous êtes enceinte ou que vous prévoyez le devenir pendant la durée de votre traitement;
- vous allaitez. Les sulfamides passent dans le lait maternel en petite quantité et peuvent provoquer des effets indésirables chez le nourrisson s'il souffre d'un

déficit en glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6PD). On a signalé des cas de sang dans les selles ou de diarrhée chez des nourrissons dont les mères prenaient de la sulfasalazine pendant l'allaitement.

- vous êtes un homme et que vous et votre partenaire souhaitez avoir un bébé (faible nombre de spermatozoïdes);
- vous souffrez de l'une des affections suivantes :
 - un blocage de l'estomac, des intestins ou des voies urinaires
 - des problèmes sanguins
 - un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
 - une maladie rénale
 - une maladie du foie
 - de la porphyrie;
 - des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques; si vous contractez une infection pendant la prise de pms-SULFASALAZINE ou de pms-SULFASALAZINE-E.C., consultez votre médecin;
- vous prenez d'autres médicaments (voir Interactions avec ce médicament);
- avant toute sorte d'intervention chirurgicale (même dentaire) sous anesthésie générale, avertissez votre médecin ou votre dentiste que vous êtes traité par un sulfamide.

Cessez immédiatement de prendre pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. et consultez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- éruption cutanée, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques, lésions dans la bouche ou dans le nez;
- mal de gorge, fièvre, pâleur de la peau, enflure des ganglions lymphatiques, coloration pourpre de la peau qui ne blanchit pas sous pression, ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de moins de deux ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. avec certains médicaments peut influencer sur le mode d'action de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. ou de ces autres médicaments. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre l'un des médicaments suivants en même temps que pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. :

- anthraline
- antibiotiques
- anticoagulants, de la catégorie de la coumarine ou de l'indandione (médicaments pour « éclaircir » le sang)
- antidiabétiques oraux (médicaments contre le diabète qu'on prend par voie orale)
- azathioprine
- coaltar
- dapsone
- glucosides digitaliques (médicaments pour le cœur)

- dipyrone
- diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau ou pour l'hypertension artérielle)
- éthotoïne
- acide folique
- furazolidone
- méphenytoïne
- méthénamine
- méthotrexate
- méthoxsalen
- acide nalidixique
- nitrofurantoïne
- autres sulfamides
- oxyphénbutazone
- phénothiazines (tranquillisants)
- phénylbutazone
- phénytoïne
- primaquine
- probénécide
- sulfinpyrazone
- sulfoxone
- tétracyclines
- 6-mercaptopurine (thiopurine)
- trioxsalen
- vitamine K

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir lors de l'administration de pms-SULFASALAZINE ou de pms-SULFASALAZINE-E.C. avec l'un des médicaments suivants : antibiotiques, anticoagulants, coumarine ou dérivés de l'indandione, anticonvulsivants, antidiabétiques par voie orale, glucosides digitaliques ou acide folique, méthénamine, méthotrexate, oxyphénbutazone ou phénylbutazone, médicaments photosensibilisants, probénécide, sulfinpyrazone, thiopurine méthyltransférase (TPMT).

La sulfasalazine peut avoir des effets sur les résultats de certains examens médicaux. Votre professionnel de la santé évaluera vos résultats en fonction de vos symptômes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

Il faut prendre pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C. selon les directives du médecin, à intervalles réguliers sur une période de 24 heures. Pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin par les comprimés pms-SULFASALAZINE ou pms-SULFASALAZINE-E.C., l'intervalle entre les prises du soir et du matin ne doit pas dépasser 8 heures.

Il est préférable de prendre les comprimés pms-SULFASALAZINE et pms-SULFASALAZINE-E.C. après les repas ou avec des aliments afin de diminuer les troubles gastriques. Si, malgré tout, cela vous cause des problèmes digestifs, n'hésitez pas à consulter votre médecin.

Chaque dose de pms-SULFASALAZINE et de pms-SULFASALAZINE-E.C. doit être prise avec un grand verre d'eau (240 mL). Il faut par ailleurs boire plusieurs verres d'eau au cours de la journée, à moins que votre médecin ne vous le déconseille. Le fait de boire beaucoup d'eau vous permettra d'éviter certains effets secondaires des sulfamides.

Pour les patients qui prennent ce médicament sous forme de comprimés à libération prolongée :

- Avaler le comprimé entier. Ne pas le briser, ni le mâcher.
- Adressez-vous à votre médecin si vous remarquez que des comprimés non désintégrés sont passés dans vos selles.

Poursuivez votre traitement tel qu'il vous a été indiqué même si vous ressentez une amélioration de votre état de santé au bout de quelques jours; n'oubliez jamais de prendre toutes les doses qui vous ont été prescrites.

Si vos symptômes (notamment la diarrhée) ne s'améliorent pas ou s'aggravent après un ou deux mois de traitement, n'hésitez pas à consulter à nouveau votre médecin. Il est important que votre médecin vérifie régulièrement l'évolution de votre état.

Votre médecin pourrait vous demander de subir des épreuves de laboratoire et des analyses de sang avant et pendant le traitement.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de pms-SULFASALAZINE ou de pms-SULFASALAZINE-E.C., communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, prenez-la aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, **ne prenez pas** la dose oubliée, c'est-à-dire **ne doublez pas** la dose suivante. Reprenez l'horaire posologique habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'effet recherché, tout médicament peut causer des effets secondaires. Même si ces effets ne sont généralement pas très fréquents, lorsqu'ils se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin.

Il existe d'autres effets secondaires (outre ceux qui sont mentionnés dans le tableau ci-après) qui ne nécessitent généralement pas de consultation médicale. Ils peuvent disparaître au fur et à mesure que votre corps s'adapte au traitement. Cependant, consultez votre médecin si les réactions ci-après persistent ou si elles vous gênent :

Plus fréquentes : diarrhée, étourdissements, perte d'appétit, nausées ou vomissements, maux de tête, démangeaisons, éruptions cutanées, dérangements d'estomac.

Moins fréquentes : éruptions cutanées, démangeaisons,

urticaire, fièvre.

Rares : problèmes sanguins

Chez certains patients, ce médicament peut provoquer une coloration jaune-orange de l'urine ou une coloration jaune des lentilles cornéennes. Cette réaction ne nécessite pas de consultation médicale.

Chez certaines personnes, la prise d'un sulfamide provoque une plus grande sensibilité aux rayons du soleil. Dès le début de votre traitement par ce médicament, évitez de trop vous exposer au soleil ou à des lampes à UV tant que vous n'avez pas vérifié quel effet cela a sur vous, surtout si vous avez une peau déjà sensible au soleil. Même après avoir arrêté le traitement, vous pourrez rester sensible au soleil ou aux lampes à UV pendant de nombreux mois. Si vous souffrez d'une réaction intense à un tel rayonnement, n'hésitez pas à consulter votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin Immédiatement	
Plus fréquent	Des cas d'oligospermie (faible nombre de spermatozoïdes), accompagnée d'infertilité, ont été signalés chez des patients traités par sulfasalazine. Cet effet se résorbe plusieurs mois après l'arrêt du traitement.			✓
	Augmentation de la sensibilité de la peau aux rayons du soleil		✓	
Moins fréquent	Douleurs dans les articulations et les muscles, difficulté à avaler, fièvre, pâleur de la peau, rougeur, cloques, desquamation ou relâchement de la peau, mal de gorge, saignements ou ecchymoses inhabituels, fatigue ou faiblesse inhabituelles, coloration jaune des yeux ou de la peau, plaies dans la bouche, bourdonnement d'oreilles			✓
Rare	- Problèmes de rein avec symptômes tels que sang dans l'urine, douleur au			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin Immédiatement
bas du dos, douleur ou sensation de brûlure quand on urine, gonflement de la partie avant du cou - Problèmes de foie, y compris insuffisance hépatique, avec symptômes tels que douleurs abdominales, nausées et coloration jaune de la peau et des yeux - Pneumopathie interstitielle, avec symptômes tels qu'essoufflement et difficulté à respirer - Réactions d'hypersensibilité (allergiques), qui peuvent être mortelles, avec des symptômes comme l'éruption cutanée, l'enflure de la bouche, de la gorge, des lèvres et d'autres tissus, et difficulté à respirer. Ces symptômes ont été associés à l'emploi de la sulfasalazine		

détériorer. Ne gardez pas ce médicament après la date d'expiration ou si vous n'en avez plus besoin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par :
Pharmascience inc.
 Montréal, Québec
 H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 30 avril 2020

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-SULFASALAZINE ou de pms-SULFASALAZINE-E.C., veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler et garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne conservez pas ce médicament dans une armoire à pharmacie se trouvant dans la salle de bains, car l'humidité et la chaleur pourraient le