

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Título del Documento del Producto: Sulfasalazina
 Número del Documento del Producto: 797
 Fecha: 16 de Febrero de 2009
 Reemplazo: 9 de enero de 2003

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

AZULFIDINE, AZULFIDINE EN.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: sulfasalazina

Comprimidos orales

Cada comprimido no recubierto para administración oral contiene 500 mg de sulfasalazina.

Cada comprimido recubierto gastro-resistente para administración oral contiene 500 mg de sulfasalazina.

Para excipientes ver Sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Oral: comprimidos, comprimidos gastro-resistentes.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

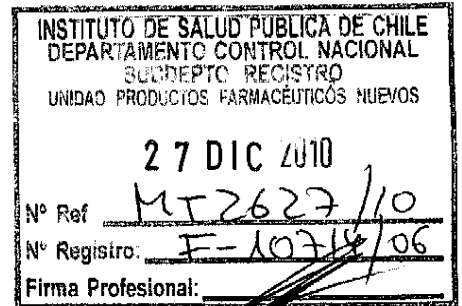
Sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos están indicados en el tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos están indicados en Pioderma Gangrenoso.

Sulfasalazina EN-comprimidos está indicada para el tratamiento sistémico de artritis reumatoidea del adulto, ~~pauciarticular~~ y artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

4.2 Posología y método de administración

La dosis de sulfasalazina debe ajustarse individualmente de acuerdo con la tolerancia y respuesta al tratamiento del paciente.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: MT2627/10

Reg. ISP N° F-10714/06

Sulfasalazina EN-comprimidos deben tragarse enteros, preferiblemente después de las comidas, y no deben ser aplastados o quebrados.

Tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino con sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos:

Adultos (incluidos Ancianos):

Enfermedad activa: Iniciar el tratamiento con 1 a 2 g/día en 3 o más dosis divididas por igual. Aumentar gradualmente 3 a ~~4~~ 8 g/día.

Mantenimiento de la remisión: 2 a 3 g/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Uso en niños (6 años o más):

Enfermedad activa: 40 a ~~60~~ 150 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Mantenimiento de la remisión: 20 a ~~30~~ 75 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Tratamiento sistémico de artritis reumatoidea del adulto, pauciarticular y artritis reumatoide juvenil poliarticular con sulfasalazina EN-comprimidos:

Adultos (incluidos Ancianos):

La dosis inicial es de 500 mg/día, aumentando en 500 mg cada semana hasta llegar a 2 g/día administrada en 2 a 4 dosis. El tratamiento durante 12 semanas puede ser necesario en algunos pacientes antes que se observen beneficios clínicos. La dosis diaria puede aumentarse a 3 g si la respuesta clínica después de 12 semanas es suficiente, pero se recomienda un monitoreo cuidadoso para las dosis de más de 2 g/día.

Niños (6 años o más):

30 a ~~50~~ 75 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales. Normalmente, la dosis máxima es de 2 g/día. Para reducir la posible intolerancia gastrointestinal, comenzar con un cuarto a un tercio de la dosis prevista de mantenimiento y aumentar semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en un mes (véase Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso).

4.3 Contraindicaciones

Sulfasalazina esta contraindicada para pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a sulfasalazina, sus metabolitos o cualquier otro componente del producto, así como sulfonamidas o salicilatos.
- Porfiria
- **Pacientes con obstrucción intestinal o urinaria**

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Se deben realizar conteos sanguíneos completos (incluyendo conteos diferencial de glóbulos blanco), prueba de función de hígado, y evaluación de la función renal (incluyendo análisis de orina) en todos los pacientes antes del inicio de la terapia con sulfasalazina y frecuentemente durante los primeros 3 meses de terapia. Después de eso, se deben hacer monitoreos como se indicó clínicamente. La presencia de signos clínicos tales como dolor de garganta, fiebre, anemia, púrpura o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina puede indicar mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Descontinúe el tratamiento con sulfasalazina mientras se espera los resultados de la prueba de sangre.

Sulfasalazina no debe ser administrada en pacientes con deterioro hepático o deterioro de la función renal o con discrasias sanguíneas, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo.

Sulfasalazina se debe dar con precaución en pacientes con alergia severa o asma bronquial.

Uso en niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico puede resultar en una enfermedad del suero como reacción, por lo tanto, sulfasalazina no se recomienda en estos pacientes.

Sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia (ver Sección 4.6 Embarazo y lactancia), resultando potencialmente en trastornos sanguíneos serios (por ejemplo, macrocitos y pancitopenia).

Como con otras sulfonamidas, sulfasalazina puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-PD).

Debido a que sulfasalazina causa cristaluria y formación de piedras en el riñón, se debe mantener la ingesta de fluido adecuado.

Puede ocurrir oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. La discontinuación de la droga parece revertir estos efectos a los 2 ó 3 meses.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se ha reportado absorción disminuida de digoxina, resultando en niveles de suero no terapéuticos cuando fue usado concomitantemente con sulfasalazina oral.

Debido a la inhibición de metiltransferasa tiofurina (TPMT) por sulfasalazina se ha reportado supresión de la médula espinal y leucopenia cuando se usaron concomitantemente sulfasalazina oral y tiopurina 6-mercaptopurina o su prodroga, azatioprina.

La coadministración de sulfasalazina oral y metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea no alteró la disposición farmacodinámica de la droga. Sin embargo, se reportó un incremento en la incidencia de eventos gastrointestinales, especialmente náuseas.

Las sulfonamidas presentan ciertas semejanzas estructurales con algunos hipoglicemiantes orales. Ya que se ha reportado hipoglicemia en pacientes que han

Ref: MT2627/10

Reg. ISP N° F-10714/06

recibido sulfonamidas, los pacientes que reciben sulfasalazina e hipoglicemiantes deben ser estrechamente vigilados.

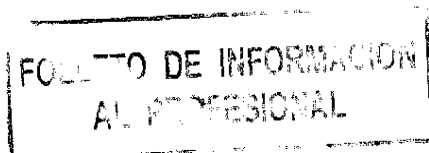
La sulfasalazina forma quelatos con hierro, lo que se traduce en disminución de la absorción de sulfasalazina.

La administración conjunta con antibióticos (p.ej. ampicilina, neomicina, rifampicina y etambutol), puede reducir el efecto de sulfasalazina, por inhibición del metabolismo bacteriano a nivel intestinal.

Las resinas de intercambio colestiramina y colestipol se unen a sulfasalazina y sus metabolitos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo



Los estudios de reproducción en ratas y conejos han revelado que no hay evidencia de daño al feto. ~~Los datos publicados con respecto al uso de sulfasalazina en mujeres embarazadas no han revelado evidencia de daños teratogénicos. Si sulfasalazina es usada durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota.~~ Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sulfasalazina oral inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia. Debido a que la posibilidad de daño no puede ser descartada por completo, solo debe usarse sulfasalazina durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Se encontraron en la leche materna sulfasalazina y sulfapiridina en niveles bajos. Se debe tener cuidado, particularmente si está en lactancia de infantes prematuros o con deficiencia de G-6-PD.

4.7. Efectos en la capacidad de manejo y el uso de maquinarias

El efecto de sulfasalazina en la capacidad de manejo y el uso de maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8. Efectos no deseados

Se han reportado los siguientes eventos en pacientes que reciben sulfasalazina:

Infecciones e Infestaciones: meningitis aséptica, colitis pseudo membranosa

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, macrocitosis, anemia megaloblástica, pancitopenia, trombocitopenia (ver Sección 4.4, Advertencias especiales y precauciones de uso).

Trastornos del Sistema Inmune: enfermedad del suero

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: pérdida del apetito

Trastornos Psiquiátricos: depresión

Trastornos del Sistema Nervioso: mareos, encefalopatía, dolor de cabeza, neuropatía periférica, trastornos olfativos, trastornos del gusto.

Trastornos Auditivos y del Laberinto: tinnitus

Trastornos Cardiacos: pericarditis, cianosis

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastinal: alveolitis fibrosante, enfermedad intersticial del pulmón, infiltración eosinofílica, tos, disnea

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, agravamiento de la colitis ulcerativa, malestar gástrico, diarrea, náuseas, pancreatitis, vómitos.

Trastornos Hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, hepatitis (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo: necrólisis epidermal (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustuloderma tóxico, alopecia, eritema, exantema, dermatitis exfoliativa, lichen planus, fotosensibilidad, prurito, urticaria.

Trastornos Músculo Esquelético y del Tejido Conectivo: lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjögren, artralgia.

Trastornos Renal y Urinario: síndrome nefrótico, nefritis intersticial, cristaluria (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso), hematuria, proteinuria.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario: oligospermia reversible (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: edema facial, fiebre amarilla, decoloración de la piel y de los fluidos corporales.

Investigaciones: inducción de auto-anticuerpos, elevación de las enzimas hepáticas.

4.9 Sobredosis

Los síntomas más comunes de sobredosis, similar al de las sulfonamidas, son náuseas y vómitos. Los pacientes con función renal deteriorada tienen un riesgo mayor de toxicidad seria. El tratamiento es sintomático y debe ser de soporte, incluyendo alcalinización de la orina. Los pacientes deben ser observados para el desarrollo de metemoglobinemia o sulfahemoglobinemia. Si estos ocurren, tratar apropiadamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Efectos farmacodinámicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El modo de acción de sulfasalazina (SSZ) o sus metabolitos, ácido 5-amino-salicílico (5-ASA) y sulfapiridina (SP), esta aún bajo investigación, pero puede estar relacionado a las propiedades antiinflamatorias y/o inmunomoduladoras que han sido observadas en animales y en modelos in vitro, por su afinidad para el tejido conectivo y/o la alta concentración relativa que alcanza en fluidos serosos, hígado y paredes intestinales, como se demostró en estudios auto-radiográficos en animales. En colitis ulcerativa, los estudios clínicos usando la administración rectal de SSZ, SP y 5-ASA han indicado que la principal acción terapéutica puede residir en la porción mitad de 5-ASA de la molécula. La contribución relativa de la droga parental y los metabolitos principales en la artritis reumatoidea se desconoce.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios in vivo han indicado que la biodisponibilidad absoluta de SSZ administrada oralmente es menor al 15% de la droga parental. En el intestino, SSZ es metabolizada por las bacterias intestinales a SP y 5-ASA. De las dos especies, SP es relativamente bien absorbida desde el intestino y altamente metabolizada, mientras que 5-ASA es mucho menos absorbida.

Absorción: Después de la administración oral de 1 g de SSZ a 9 hombres saludables, menos del 15% de una dosis de SSZ es absorbida como droga parental. Se han encontrado concentraciones detectables de SSZ en suero en sujetos saludables a los 90 min., después de la ingesta. Las concentraciones máximas de SSZ ocurren entre 3 y 12 horas posteriores a la ingesta, siendo la media máxima de la concentración (6 µg/mL) en 6 horas.

En comparación, los niveles máximos en el plasma de SP y 5-ASA ocurren aproximadamente 10 horas después de la dosis. Este tiempo más prolongado es indicativo del tránsito gastrointestinal en el intestino delgado, donde ocurre el metabolismo mediado por bacterias. El SP es aparentemente bien absorbido desde el colon, con una biodisponibilidad estimada de 60%. En este mismo estudio, el 5-ASA es mucho menos bien absorbido desde el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad estimada de 10 a 30%.

Distribución: Después de la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado (Vdss) para SSZ fue 7,5±1,6 L. El SSZ tiene alta conjugación a la albúmina (>99,3%), mientras que el SP solo tiene 70%. La acetilsulfapiridina (AcSP), el principal metabolito de SP tiene aproximadamente 90% de conjugación a las proteínas en el plasma.

Metabolismo: Como se mencionó anteriormente la SSZ es metabolizado por las bacterias intestinales a SP y 5-ASA. Aproximadamente 15% de una dosis de SSZ es absorbida como parental y es metabolizada en cierto grado en el hígado a las mismas dos especies. La vida media en el plasma, observada para sulfasalazina intravenosa es 7,6±3,4 horas. La ruta principal del metabolismo de SP es por acetilación a la forma AcSP. La tasa de metabolismo de SP a AcSP depende del fenotipo acetilador. En los acetiladores rápidos, el promedio de la vida media en el plasma de SP es 10,4 horas, mientras que en los acetiladores lentos es 14,8 horas. El SP también puede ser metabolizado a 5-hidroxi-sulfapiridina (SPOH) y N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. El 5-ASA es metabolizado principalmente en el hígado e intestino a N-acetil-5-ácido aminosalicílico por una ruta dependiente de fenotipo sin acetilación. Debido a los bajos niveles en el plasma producidos

por 5-ASA después de la administración oral, no es posible tener estimaciones ~~de~~ ~~confiables~~ de la vida media en el plasma. ~~no son posibles.~~

Excreción: Las SP y 5-ASA absorbidas y sus metabolitos son eliminados primariamente en la orina como metabolitos libres o como conjugados glucurónidos. La mayoría del 5-ASA permanece dentro del lumen colónico y es excretado como 5-ASA y acetil-5-ASA en las heces. La depuración calculada de SSZ después de la administración intravenosa fue 1 L/hr. La depuración renal fue estimada en 37% del clearance total.

5.3. Datos de seguridad preclínicos

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral por dos años en ratas machos y hembras, rata F344/N y ratón B6C3F1. Se testeó sulfasalazina en dosis de 84 (496 mg/m²), 168 (991 mg/m²) y 337,5 (1991 mg/m²) mg/kg/día en ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de papilomas celulares transicionales en la vejiga urinaria de las ratas machos. En las hembras, dos (4%) de las ratas con 337,5 mg/kg tuvieron papiloma celular transicional de riñón. El incremento de la incidencia de neoplasmas en la vejiga urinaria y riñón de las ratas fue también asociado con un incremento en la formación de cálculos renales e hiperplasia del epitelio celular transicional. Para el estudio en ratón, se testeó sulfasalazina en 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) y 2700 (8100 mg/m²) mg/kg/día. La incidencia del adenoma hepatocelular o carcinoma en ratones machos y hembras fue significativamente mayor que los controles en todas las dosis probadas.

La sulfasalazina no mostró mutagenicidad en el ensayo de mutación reversa bacterial (test AMES) o en el ensayo de la célula de linfoma L51784 en el ratón en el gen HGPRT. Sin embargo, sulfasalazina mostró respuesta mutagénica equivocada en el ensayo de micronúcleo de ratón y médula espinal de rata y RBC periférico de ratón y en el intercambio de cromátidas hermanas, aberración cromosomal y ensayo de micronúcleos en linfocito obtenidos de humanos.

Se observó deterioro de la fertilidad masculina en estudios reproductivos realizados en ratas con dosis de 800 mg/kg/día (4800 mg/m²). Se describieron oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. El retiro de la droga parece tener efectos reversibles.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

6.1 Lista de excipientes

Azulfidine Comprimidos 500 mg: Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, polividona, c.s.

Azulfidine-EN 500 mg: Almidón de maíz, Acetofalato de celulosa, Estearato de magnesio, Propilenglicol, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Polietilenglicol, Cera carnauba, Monoestearato de glicerilo, Cera blanca de abeja, c.s.

6.2 Incompatibilidades

N/A

Ref: MT2627/10

Reg. ISP N° F-10714/06

6.3 Periodo de eficacia

Azulfidine Comprimidos 500 mg: 60 meses.

Azulfidine-EN 500 mg: 60 meses en blister y 24 meses en frasco

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 25° C.

6.5 Contenido y naturaleza del envase

Azulfidine Comprimidos 500 mg: Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos en blister pack de PVC/aluminio, impreso.

Azulfidine-EN 500 mg: Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos con recubrimiento enterico en blister foil de aluminio/ PVC impreso. Frasco de polietileno de alta densidad con tapa rosca, que contiene comprimidos con recubrimiento entérico.

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Fono 2412035
Av. Las Américas 173, Cerrillos, Santiago

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL