

Anexo A

SALAZOPRIN

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos revestidos

500 mg

SALAZOPRIN

sulfassalazina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: SALAZOPRIN

Nome genérico: sulfassalazina

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos gastro-resistentes

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 500 mg. Caixa com 20 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido (gastro-resistente) contém:

sulfassalazina..... 500 mg

Excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: (lactose, povidona, croscarmelose sódica, álcool etílico, estearato de magnésio, opadry enteric yp-6-7007(polivinilacetato fosfato, ácido esteárico purificado, talco e trietilcitrato), talco, dióxido de titânio, corante amarelo nº 10 laca, corante vermelho 40 laca, álcool isopropílico, cloreto de metileno)

II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado para os seguintes casos:

Gastroenterologia: tratamento da retocolite ulcerativa inespecífica, tratamento da colite ulcerativa média ou moderada, terapia adjuvante na colite ulcerativa severa e na doença de Crohn.

Reumatologia: tratamento da artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

SALAZOPRIN em comprimidos revestidos gastro-resistentes é indicado particularmente aos pacientes que não podem tomar comprimidos simples devido à intolerância gastrointestinal, e naqueles em que há evidência de que a intolerância não é primariamente devida a níveis sanguíneos elevados de sulfapiridina e de seus metabólitos, como por exemplo, pacientes sofrendo náuseas, vômitos, etc., quando tomado as primeiras doses da droga ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma busca na literatura com o auxílio de computador por estudos relevantes (1981-2002), foi realizada utilizando-se a MEDLINE, BIOS, o Cochrane Controlled Trials Register, o Cochrane IBD Group Specialized Trials Register e o Science Citation Index, seguida por uma busca manual de resumos provenientes das principais conferências gastrintestinais.

Com base em um princípio de intenção-de-tratamento, a repercussão primária foi a falha para manter remissão clínica ou endoscópica. As repercussões secundárias foram o número de pacientes experimentando eventos adversos, o número de pacientes retirados devido a eventos adversos e as exclusões ou retiradas após a entrada no estudo (não devidas a recorrência). Todos os dados foram analisados utilizando-se a odds ratio Peto e intervalos de confiança correspondendo a 95% (CI).

As preparações mais recentes de 5-ASA foram superiores a placebo na terapia de manutenção. Entretanto, as preparações mais recentes tiveram uma inferioridade terapêutica estatisticamente significativa em relação a SASP. Esta revisão atualiza a revisão previamente existente do ácido 5-aminosalicílico oral para a manutenção da remissão em colite ulcerativa, a qual foi publicada na (Cochrane Library (Issue 3, 2002).

Num estudo de Gupta e col. a sulfasalazina foi utilizada em pacientes com Artrite Psoriática como droga de segunda linha. Vinte e quatro pacientes randomizados receberam a sulfasalazina (3 g por dia) (n=10) ou placebo (n=14) por 8 semanas.

A conclusão do estudo foi que a sulfassalazina foi efetiva na Artrite Psoriática, sendo que a eficácia já foi observada na quarta semana de tratamento. (Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for Psoriatic Arthritis: a Double blind, placebo controlled Trial J Rheumatol 1995 22: 894-8)

Dougados e colaboradores descreveram um estudo usando sulfasalazina na Espondiloartropatia. O estudo randomizado de 6 semanas, placebo controlado, duplo-cego, multicêntrico, comparou 351 pacientes com sulfassalazina (3g por dia) e placebo.

Os resultados demonstraram que a sulfassalazina é eficaz comparada ao placebo no tratamento de espondiloartropatia. (Dougados M, Linden SVD, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of Spondylarthropathy Arthritis & Rheumatism 1995 5: 618-27)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

A sulfassalazina (SALAZOPRIN) é utilizada nos tratamentos dos distúrbios intestinais inflamatórios e na artrite reumatóide. Seu nome químico é ácido 5-[p-(2-piridilsulfamoyl) fenil]azo] salicílico. O seu modo e ação encontra-se ainda sob investigação. Entretanto, pode ser relacionado com as propriedades imunossupressoras observadas em animais nos modelos *in vitro*, com a sua afinidade com o tecido conjuntivo, e/ou com a concentração relativamente elevada encontrada nos fluidos plasmáticos, no fígado e nas paredes intestinais, como demonstrado nos estudos auto-radiográficos em animais. A sulfassalazina tem sido descrita também como um excelente veículo por transportar seus principais metabólitos - Sulfapiridina e Ácido 5-aminosalicílico - até o colo, onde tem sido reportada a ação local de ambos. Devido a seus metabólitos, os efeitos adversos, o tratamento e as precauções são similares aos relativos às sulfonamidas.

Estudos clínicos recentes utilizando a administração retal de sulfassalazina e de seus metabólitos, indicaram que a maior ação terapêutica se deve ao ácido 5-aminosalicílico.

Farmacocinética

Após a administração oral, SALAZOPRIN é parcialmente absorvido e extensivamente metabolizado. Um terço da dose de sulfassalazina administrada é absorvida no intestino delgado. O restante passa ao colo e é lisado (presumivelmente pelas bactérias intestinais) em seus componentes: sulfapiridina (SP) e ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). A maior parte da sulfapiridina liberada é absorvida, enquanto somente cerca de um terço do 5-ASA é absorvido, sendo o restante excretado nas fezes. A distribuição, metabolismo e excreção da sulfassalazina e de seus dois componentes é a seguinte:

SULFASSALAZINA - concentrações detetáveis no plasma foram encontradas em indivíduos sadios em 90 minutos após a ingestão de única dose de 2 g em comprimidos. A concentração máxima ocorre entre 1,5 a 6 horas, o pico de concentração média (14 mcg/ml) ocorrendo em 3 horas. Pequenas quantidades de sulfassalazina são excretadas inalteradas na urina.

SULFAPIRIDINA - Após a absorção e distribuição, a sulfapiridina é acetilada e hidroxilada no fígado, e então conjugada com o ácido glicurônico. Após a ingestão de 2 g de sulfassalazina em comprimidos, por voluntários sadios, a sulfapiridina e seus vários metabólitos aparecem no plasma em 3 a 6 horas. A concentração máxima de SP total ocorre entre 6 a 24 horas, e a concentração plasmática máxima (21 mcg/ml) em 12 horas. A recuperação de sulfassalazina e dos seus metabólitos sulfapiridínicos na urina de voluntários sadios, 3 dias após a administração de dose única de 2 g em comprimidos, é em média de 91%.

ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO (mesalazina) - A concentração plasmática de 5-ASA em pacientes com colite ulcerativa foi encontrada desde 0 a 4 mcg/ml, principalmente na forma de molécula livre. A recuperação deste composto na urina foi principalmente na forma acetilada.

A concentração plasmática média de sulfapiridina total, isto é, SP e seus metabólitos, tende a ser显著mente maior em pacientes que são acetiladores lentos, o que pode exigir a redução da dosagem para evitar toxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SALAZOPRIN é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos.
- Na obstrução urinária ou intestinal.
- Pacientes com porfiria não devem receber sulfonamidas pois há relatos de que estas drogas podem precipitar um ataque agudo.

Este medicamento é contra-indicado para menores de 2 anos.

A sulfassalazina está classificada na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Somente após uma avaliação crítica deve-se usar SALAZOPRIN em pacientes com dano hepático, renal ou com discrasias sanguíneas.

Mortes associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas em relação a reações de hipersensibilidade, agranulocitose, anemia aplástica, outras discrasias sanguíneas, dano renal ou hepático, alterações musculares irreversíveis ou do sistema nervoso central e alveolite fibrosa.

A presença de evidências clínicas de dor de garganta, febre, púrpura ou icterícia podem ser indicações de problemas sanguíneos sérios. Contagem sanguínea completa e análise de urina com exame microscópico cuidadoso devem ser realizados frequentemente nos pacientes em tratamento com SALAZOPRIN.

Oligospermia e infertilidade foram observadas em homens em tratamento com sulfassalazina. A interrupção do uso da droga pode reverter estes efeitos.

Precauções

Gerais

SALAZOPRIN deve ser administrado com cuidado em pacientes com alergia severa ou asma bronquial.

A administração adequada de líquidos deve ser mantida de modo a prevenir a cristalúria e a formação de cálculos.

Pacientes com deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase, devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de anemia hemolítica. Esta reação é frequentemente dose-relacionada.

O medicamento deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram reações tóxicas ou hipersensibilidade.

Nos casos isolados em que comprimidos de SALAZOPRIN não se desintegram e forem expelidos inteiros, pode ser devido a falta de esterases intestinais nesses pacientes. Nestes casos, a administração dos comprimidos revestidos deve ser interrompida imediatamente.

Exames de laboratório

O progresso da doença durante o tratamento deve ser avaliado por critérios clínicos, incluindo a presença de febre, alteração de peso, grau e frequência da diarréia e sangramento, tanto quanto por sigmoidoscopia e avaliação das amostras por biópsia. A determinação dos níveis plasmáticos de sulfassalazina pode ser realizada, desde que, concentrações maiores do que 50 mcg/ml sejam associadas com o aumento da incidência de reações adversas. Pacientes em tratamento com SALAZOPRIN devem ser submetidos frequentemente à contagem sanguínea completa e análise de urina com exame microscópico cuidadoso.

Gravidez

Estudos de reprodução realizados em ratas e coelhas com doses acima de 6 vezes a dose em humanos, não revelaram evidências de alterações na fertilidade ou danos ao feto. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Nesses casos, o produto só deve ser usado se a avaliação médica concluir que é absolutamente necessário.

Estudos sobre os efeitos da sulfassalazina no crescimento e maturação funcional de crianças cujas mães receberam a droga durante a gravidez, também não foram realizados.

A sulfassalazina e a sulfapiridina atravessam a barreira placentária. Embora a sulfapiridina tenha mostrado pobre capacidade de deslocar a bilirrubina, deve ser considerado o potencial de icterícia nuclear do recém-nascido.

Um caso de agranulocitose foi relatado em criança cuja mãe tomou sulfassalazina e prednisona durante a gravidez.

A sulfassalazina está classificada na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

As sulfonamidas são excretadas no leite materno. No recém-nascido, elas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação com as proteínas plasmáticas e podem causar icterícia nuclear. Não se recomenda o uso da sulfassalazina durante a amamentação.

Uso Pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da droga em crianças com idade inferior a 2 anos.

Geriatria

Nos idosos, a possível ocorrência de reações adversas severas exige observação e avaliação cuidadosa do estado geral do paciente, e controle frequente durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatadas diminuição da absorção de ácido fólico e de digoxina quando administradas concomitantemente com sulfassalazina.

Interações medicamento-exame laboratorial

A presença de sulfassalazina ou de seus metabólitos nos fluidos orgânicos, não foram reportados como passíveis de interferir com os exames de laboratório.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SALAZOPRIN deve ser mantido em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

SALAZOPRIN comprimido revestido de 500mg é oblongo, de cor amarelo-ocre claro, de superfície lisa, ligeiramente brilhante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto

A dosagem de SALAZOPRIN deve ser ajustada de acordo com as reações e tolerâncias individuais.

O produto deve ser administrado em doses divididas igualmente a cada período de 24 horas, por via oral; os intervalos entre as doses noturnas não devem exceder 8 horas.

Sempre que possível, os comprimidos devem ser administrados após as refeições com copo cheio de água.

Experiências sugerem que com dosagens diárias de 4 g ou mais, a incidência de reações adversas tende a crescer. Portanto, pacientes que estejam recebendo essa dosagem devem ser cuidadosamente observados e advertidos sobre o aparecimento dessas reações.

Vários regimes de dessensibilização foram relatados como efetivos em diferentes grupos de pacientes.

Sobre a reinstituição da terapia, os regimes compreendem a uma dose diária total de 50 a 250 mg que devem ser dobradas a cada 4 a 7 dias até que se alcance o nível terapêutico desejado.

Se houver recorrência dos sintomas de sensibilidade, a administração do produto deve ser descontinuada. A dessensibilização não deve ser tentada nos pacientes com história de agranulocitose ou que tenham sofrido reação anafilactóide durante ou previamente ao curso do tratamento com SALAZOPRIN.

Doses Usuais

Tratamento Inicial

Iniciar com 3 a 4 g diários em doses divididas igualmente, por via oral. Ou seja, 6 comprimidos de 500 mg a cada 4 horas ou 8 comprimidos de 500 mg a cada 3 horas.

Em alguns casos é mais prudente iniciar o tratamento com dosagem menor, por exemplo, 1 a 2 g diários, para diminuir efeitos gastrointestinais adversos.

Se as doses diárias necessárias para alcançar os efeitos desejados excederem 4 g, deve-se considerar o risco de toxicidade aumentado.

Tratamento de Manutenção

Administrar 2 g diários, por via oral, ou seja, 4 comprimidos a cada 6 horas

A resposta ao tratamento e os ajustes da dosagem devem ser determinados através de exames periódicos. Geralmente é necessário continuar a administração, mesmo quando os sintomas clínicos, incluindo diarreia, já estiverem controlados.

Quando o exame endoscópico confirmar uma melhora satisfatória, a dosagem é reduzida ao nível de manutenção.

Se a diarréia ocorrer, a dosagem deve ser elevada para os níveis efetivos anteriores.

Se os sintomas ocorrerem após os primeiros dias de tratamento, serão devidos provavelmente ao aumento dos níveis plasmáticos totais de sulfapiridina, e podem ser aliviados com a administração da metade da dose, a qual pode ser aumentada gradualmente após alguns dias. Se os sintomas persistem, a droga deve ser descontinuada por 5 a 7 dias, reinstituindo-se o tratamento com a menor dose diária.

Límite máximo diário: para adultos é de 12 g ao dia ou 500 mg a cada hora.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns são: anorexia, cefaléia, náuseas, vômitos, distensão abdominal e oligospermia aparentemente reversível. Estas reações ocorrem em cerca de um terço dos pacientes.

As reações adversas menos frequentes são: rash cutâneo, prurido, urticária, febre, anemia decorrente da presença de corpos de Heinz, anemia hemolítica e cianose, que podem ocorrer numa frequência de 1 para cada 30 pacientes ou menos.

A experiência sugere que com uma dosagem diária de 4 g ou mais, ou com um nível de sulfapiridina total no soro de cerca de 50 mcg/ml, a incidência de reações adversas tende a aumentar.

A lista seguinte inclui algumas reações adversas que não foram especificamente reportadas com a droga, entretanto a similaridade farmacológica entre as sulfonamidas requer que essas reações sejam consideradas quando for administrada a sulfassalazina.

Reações que podem ocorrer, raramente, em cerca de 1:1000 pacientes são:

DISCRASIAS SANGUÍNEAS: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia megaloblástica (microcítica), púrpura, trombocitopenia, hipoprotróمبinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplásica.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, necrólise epidermal (Síndrome de Lyell) com comprometimento da córnea, anafilaxia, síndrome da doença do soro, pneumonite com ou sem eosinofilia, vasculite, alveolite fibrosa, pleurite, pericardite, miocardite alérgica, poliarterite nodosa, L.E síndrome, hepatite ou necrose hepática, parapsoríase varioliforme aguda, artralgia, rabdomiólise, fotosensibilização, edema periorbital, alopecia.

REAÇÕES GASTROINTESTINAIS: hepatite, pancreatite, diarréia sanguinolenta, diminuição da absorção de ácido fólico e da digoxina, estomatite, diarréia, dores abdominais e enterocolite neutropênica.

REAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: mielite transversa, convulsões, meningite, lesões transitórias da coluna espinhal posterior, neuropatia periférica, depressão mental, vertigem, perda da audição, insônia, ataxia, alucinações, tinito e sonolência.

REAÇÕES RENAIAS: nefrose tóxica com oligúria e anúria, nefrite, síndrome nefrótica, hermatúria, cristalúria, proteinúria, e síndrome hemolítica-urêmica.

OUTRAS: descoloração da urina e da pele.

As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com alguns produtores de bôcio, com diuréticos (azetazolamida e tiazidas) e com agentes hipoglicêmicos orais. Raramente, pode ocorrer bôcio, diurese e hipoglicemia em pacientes recebendo sulfonamidas.

Pode ocorrer sensibilidade cruzada com estes agentes. Os ratos parecem ser especialmente suscetíveis aos efeitos bociongênicos das sulfonamidas e a administração prolongada produziu malignidade da tireoide nestas espécies.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há evidência de que a incidência e a gravidade da toxicidade estão diretamente relacionadas com a concentração plasmática total de sulfapiridina. Sintomas de superdosagem podem incluir náuseas, vômitos, distensão gástrica e dores abdominais. Em casos mais avançados, podem ser observados sintomas do sistema nervoso central como sonolência, convulsões, etc. A concentração plasmática de sulfapiridina pode ser usada para monitorar o progresso da recuperação da superdosagem.

A experiência sugere que, com uma dosagem diária de 4 g ou mais, ou com níveis totais de sulfapiridina plasmática de cerca de 50 mcg/ml, a incidência das reações adversas tendem a aumentar.

Não foi possível determinar a LD 50 oral em animais de laboratório, como camundongos, pois, a maior dose diária, pode ser administrada (12 g/kg) sem provocar a morte. Doses de 16 g por dia foram administradas a pacientes sem causar mortalidade.

Conduta em casos de superdose

É indicada a lavagem gástrica ou emese seguida de catárticos. Alcalinizar a urina.

Se a função hepática for normal, administrar fluidos. Se houver anúria, restringir fluidos e sais e tratar adequadamente. Nos casos de bloqueio renal completo por cristais, pode ser indicada a cauterização dos ureteres. O baixo peso molecular da sulfassalazina e de seus metabólitos pode facilitar a sua remoção por diálise.

Nos casos de agranulocitose, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e o paciente hospitalizado, instituindo-se terapia apropriada.

Nos casos de reações de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Estas reações podem ser controladas por anti-histamínicos e, se necessário, por corticosteróides sistêmicos.

Quando o médico decidir autorizar a reinstituição do tratamento, os procedimentos de dessensibilização devem ser instituídos em aproximadamente duas semanas após a interrupção do SALAZOPRIN e, após o desaparecimento dos sintomas (ver Posologia e Modo de Usar).

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0106.003-0

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2013



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	1ª submissão