

**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 PACIENTE**

#### **1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

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 derivados, como por exemplo, pacientes sofrendo náuseas, vômitos, etc., quando tomando as primeiras doses da droga ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

## 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O modo e ação do SALAZOPRIN (sulfassalazina) encontra-se ainda sob investigação. SALAZOPRIN atua na parede intestinal como um anti-inflamatório local. Age nos sintomas das doenças inflamatórias intestinais crônicas (retocolite ulcerativa e doença de Crohn). A sulfassalazina também tem sido descrita 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.

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.

## 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar SALAZOPRIN 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 contraindicado 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.**

## 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

### 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 desintegrarem 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 **podem estar** 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.

#### **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.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

O prazo de validade de SALAZOPRIN é de 24 meses após a data de fabricação.

**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 ablongo, de cor amarelo-ocre claro, de superfície lisa, ligeiramente brilhante.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **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.

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**O uso inadequado do medicamento pode mascarar ou agravar os sintomas.**

**Consulte um clínico regularmente. Ele avaliará corretamente a evolução do tratamento. Siga corretamente suas orientações.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso você esqueça de tomar SALAZOPRIN no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento duas vezes para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Você não deve alterar as dosagens ou os intervalos da administração de SALAZOPRIN.**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou do cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Durante o tratamento com SALAZOPRIN, podem ocorrer as seguintes reações indesejáveis:

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

**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, hipoprotrombinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplástica.

**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 hipoglicemias 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.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.**

**Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Serviço Atendimento ao Consumidor (SAC).**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

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 ceterização 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

### **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