

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SALAZOPYRINA 500 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de sulfasalazina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos amarillo-naranja, redondos, convexos, con letras “KPh” impresas en una cara, y la otra cara ranurada y con el código de producto “101” impreso. La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco por parte del paciente. Los comprimidos deben tomarse a intervalos regulares durante el día, preferiblemente después de las comidas. Pueden tragarse enteros o disueltos en agua u otro líquido siempre y cuando se disuelva el comprimido completo.

En el caso de pacientes que no hayan sido tratados previamente con Salazopyrina, se recomienda aumentar gradualmente las dosis durante las primeras semanas.

Posología

▪ Ataques agudos:

Utilización en adultos:

Ataques severos: 1.000 – 2.000 mg (2-4 comprimidos) divididos en 3-4 dosis al día.

Ataques moderados y leves: 1.000 mg (2 comprimidos) divididos en 3-4 dosis al día.

Utilización en ancianos:

No es necesario un ajuste de dosis, utilizándose las mismas dosis que en adultos

Utilización en niños (a partir de 6 años):

40-60 mg/kg/día divididos en 3-6 dosis.

Esta dosis se podrá administrar siempre que pueda dosificarse en forma de comprimidos completos.

▪ Profilaxis contra recaídas:

Utilización en adultos:

Colitis ulcerosa en estado de remisión: 1.000 mg (2 comprimidos) divididos en 2-3 dosis al día es la dosis de mantenimiento recomendada para mantener al paciente libre de síntomas. El tratamiento con esta dosis debe seguir indefinidamente, a menos que aparezcan efectos secundarios. En caso de empeoramiento, la dosis se eleva a 1.000 – 2.000 mg (2-4 comprimidos) divididos en 3-4 dosis al día.

Utilización en ancianos:

No es necesario un ajuste de dosis, utilizándose las mismas dosis que en adultos

Utilización en niños (a partir de 6 años):

20-30 mg/kg/día divididos en 3-6 dosis al día.

Esta dosis se podrá administrar siempre que pueda dosificarse en forma de comprimidos completos.

4.3 Contraindicaciones

Salazopyrina no debe administrarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo, a sus metabolitos o a alguno de los excipientes, a las sulfonamidas, o a los salicilatos.
- Porfiria aguda intermitente.
- Obstrucción intestinal o urinaria.
- Niños menores de 2 años por el riesgo de Kernicterus.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con sulfasalazina, y regularmente durante los tres primeros meses de tratamiento, deberán realizarse en todos los pacientes recuentos sanguíneos completos (incluyendo recuento diferencial de globulos blancos), pruebas de la función hepática y valoración de la función renal (incluyendo análisis de orina). Posteriormente, el paciente deberá ser monitorizado cuando sea clínicamente indicado.

Sulfasalazina no deberá administrarse a pacientes con deterioro de la función hepática o renal o con discrasias sanguíneas, a menos que el beneficio potencial para el paciente compense el riesgo.

La presencia de signos clínicos como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina pueden ser indicativos de mielosupresión, hemólisis, o hepatotoxicidad. El tratamiento deberá suspenderse hasta que se obtengan los resultados de los análisis de sangre.

Sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico, que podría provocar alteraciones sanguíneas graves (ver sección 4.5).

Tal como sucede con otras sulfonamidas, la sulfasalazina puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (ver sección 4.6).

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

Dado que la sulfasalazina causa cristaluria y formación de cálculos renales, se debe mantener una adecuada ingesta de líquidos.

Se ha observado oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. Sin embargo la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de 2-3 meses.

El tratamiento con Salazopyrina puede producir una coloración naranja amarillento en la orina y la piel.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La sulfasalazina puede interaccionar con otros medicamentos:

Ácido fólico:

El tratamiento con sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico. Esto origina la disminución de las concentraciones de ácido fólico que puede desembocar en una deficiencia o en una exacerbación de una deficiencia previa causada por una enfermedad o por un embarazo. La deficiencia de ácido fólico, podría provocar alteraciones sanguíneas graves (p.ej.: macrocitosis y pancitopenia). Esto hace precisa la administración de ácido fólico o folínico (ver sección 4.4).

Digoxina

Se han descrito casos de reducción en la absorción de digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes cuando se administró de forma concomitante con la sulfasalazina.

Antibióticos:

La administración conjunta con antibióticos (tales como ampicilina, neomicina, rifamicina y etambutol) pueden reducir el efecto de sulfasalazina por inhibición parcial del metabolismo bacteriano debido a la reducción de la flora del tracto gastrointestinal.

Hierro

Su administración conjunta con sulfasalazina origina quelatos que pueden conducir a la malabsorción de sulfasalazina pero no de sulfapiridina

Calcio

Se ha notificado que el tratamiento concomitante de sulfasalazina con gluconato de calcio puede retrasar la absorción de sulfasalazina.

Tiopurina 6-mercaptopurina/azatioprina

Debido a que la sulfasalazina inhibe la tiopurina metiltransferasa, se han notificado casos de supresión de médula ósea y leucopenia cuando se administró conjuntamente tiopurina 6-mercaptopurina o su precursor, azatioprina, con sulfasalazina.

Resinas de intercambio aniónico:

Las resinas de intercambio aniónico (tales como el colestipol y la colestiramina) se unen a sulfasalazina y sus metabolitos en el intestino.

Diuréticos/hipoglucemiantes orales

Las sulfonamidas poseen ciertas similitudes químicas con la acetazolamida, con algunos diuréticos (como las tiazidas), y con hipoglucemiantes orales. La aparición de bocio, aumento de la diuresis e hipoglucemia es ocasional. Puede aparecer sensibilidad cruzada con estos agentes.

Anticoagulantes

Su administración concomitante con sulfasalazina puede producir cambios en el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales (tales como fenprocumon y dicumarol). Se debe tener especial cuidado en la administración conjunta de estos medicamentos y realizar medidas frecuentes del estado de coagulación del paciente.

Medicamentos con elevada unión a proteínas

Su administración concomitante con fármacos que presenten una elevada unión a proteínas plasmáticas como metotrexato, fenilbutazona o sulfipirazona pueden intensificar el efecto de sulfasalazina. Se ha notificado un incremento en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas.

Ciclosporina:

La combinación de sulfasalazina y ciclosporina, puede reducir las concentraciones de ciclosporina posiblemente por una interacción con el citocromo P450. Por este motivo, será necesario un control y ajuste de la dosis.

Medicamentos hepatotóxicos:

Si la combinación de sulfasalazina con un fármaco hepatotóxico no se puede evitar, la función hepática deberá ser estrechamente monitorizada.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

La sulfasalazina inalterada, sulfapiridina y sus metabolitos, y el ácido 5-aminosalicílico y sus metabolitos acetilados atraviesan la placenta.

Los datos publicados sobre el uso de sulfasalazina en mujeres embarazadas no muestran reacciones adversas sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha de hoy no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. (ver sección 5.3).

Debería prestarse atención en la prescripción en mujeres embarazadas.

Sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

La sulfasalazina y la sulfapiridina aparecen en bajas concentraciones en la leche materna, existiendo un riesgo teórico de ictericia nuclear en el recién nacido. A pesar de ello, parece no existir ningún riesgo real si la dosificación de la madre se mantiene en 2-3 g (4-6 comprimidos) de Salazopyrina diarios. Deberán tomarse precauciones, particularmente en el caso de niños prematuros o niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Salazopyrina sobre la capacidad para conducir e utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a la terapia con Salazopyrina son náuseas, pérdida de apetito, alteraciones gástricas y ocasionalmente ligeras elevaciones de la temperatura corporal. En la mayoría de los casos, el tratamiento puede continuar reduciendo la dosis o después de unos días sin tratamiento.

Cuando se consideran complicaciones hepáticas o articulares, debe tenerse en cuenta que éstas se hallan relacionadas frecuentemente con la colitis ulcerosa.

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MedDRA. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy rara: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Rara	Meningitis aséptica, colitis pseudomembranosa
	No conocida	Parotiditis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuente	Leucopenia
	Poco Frecuente	Trombocitopenia
	Rara	Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica, pancitopenia
	No conocida	Anemia con cuerpos de Heinz, metahemoglobinemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Rara	Enfermedad del suero
	No conocida	Anafilaxia, poliarteritis nudosa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente	Pérdida de apetito
	No conocida	Hipoproteinemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco Frecuente	Depresión
	No conocida	Alucinaciones, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente	Mareo, cefalea, alteración del gusto
	Rara	Encefalopatía, neuropatía periférica, alteración del olfato
	No conocida	Ataxia, convulsiones, lesión pasajera de la columna posterior, mielitis transversa

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	Infiltración escleral y conjuntival
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuente	Tinnitus
<i>Trastornos cardiacos</i>	Rara	Cianosis, pericarditis
	No conocida	Miocarditis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuente	Tos
	Poco Frecuente	Disnea
	Rara	Infiltración eosinofílica, alveolitis fibrosante
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy Frecuente	Molestia gástrica, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Rara	Empeoramiento de la colitis ulcerosa, pancreatitis
	No conocida	Estomatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Rara	Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente	Prurito
	Poco Frecuente	Alopecia, urticaria
	Rara	Necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell), eritema, exantema, dermatitis exfoliativa, liquen plano, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, pustuloderma tóxico, coloración amarillenta de la piel y de líquidos corporales
	No conocida	Púrpura, erupciones cutáneas, edema periorbital
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuente	Artralgia
	Rara	Síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuente	Proteinuria
	Rara	Cristaluria, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Rara	Oligospermia reversible
	No conocida	Infertilidad
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Fiebre
	Poco frecuente	Edema facial
	No conocida	Fiebre medicamentosa
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco Frecuente	Enzimas hepáticas aumentadas
	Rara	Inducción de auto-anticuerpos

4.9 Sobredosis

Los síntomas más frecuentes de sobredosis, similares a los producidos por otras sulfonamidas, son náuseas y vómitos. Los pacientes con deterioro de la función renal tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad.

En caso de ingestión masiva accidental, debe efectuarse lavado de estómago o evacuación intestinal, alcalinizándose la orina. Si la función renal es normal, deben administrarse grandes cantidades de líquido. Si aparece anuria, debe ordenarse una restricción hidrosalina, iniciándose el tratamiento para bloqueo renal.

En caso de bloqueo debido a cristales, puede efectuarse una cateterización de los uréteres.

En caso de aparición de agranulocitosis, debe interrumpirse inmediatamente la administración y hospitalizar al paciente para un correcto tratamiento.

Se debe observar a los pacientes para detectar el desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia, las cuales deben ser tratadas apropiadamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales. Ácido aminosalicílico y agentes similares

Código ATC: A07EC01

Mecanismo de acción

Se desconoce exactamente el mecanismo de acción de la sulfasalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Tras su administración oral, la mayor parte alcanza el colon inalterada, desdoblándose en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. Un posible mecanismo es que la sulfasalazina sirva como vehículo para hacer llegar sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico al colon en concentraciones superiores a las que se pueden alcanzar por administración oral de estos metabolitos solos. Cuando estos productos alcanzan el colon, el efecto terapéutico parece ser debido a la acción antibacteriana de la sulfapiridina y/o la acción anti-inflamatoria tópica del ácido 5-aminosalicílico. Otros mecanismos que pueden explicar la actividad de la sulfasalazina están relacionados con cambios en la flora intestinal, reducción de *Clostridium* y *Escherichia coli* en las heces, inhibición de la síntesis de prostaglandinas, alteración en la secreción y absorción de fluidos y electrolitos por el colon, y/o inmunosupresión.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Entre el 10-15% de una dosis de sulfasalazina se absorbe en el intestino delgado como fármaco inalterado. Parte de la sulfasalazina absorbida se excreta aparentemente por vía biliar en el intestino. El resto de una dosis oral de sulfasalazina alcanza el colon sin experimentar transformación, donde el enlace azo es desdoblado por acción de la flora intestinal formando sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (mesalamina). La sulfapiridina se absorbe rápidamente en el colon. Sólo una pequeña porción de ácido 5-aminosalicílico presente en el colon es absorbida.

Tras administración oral de una dosis única de 2 g de sulfasalazina a adultos sanos, el pico de concentración plasmática promedio de 14 µg/ml de sulfasalazina se alcanzó al cabo de 1,5-6 horas. El pico de concentración plasmática promedio de 21 µg/ml de sulfapiridina se alcanzó al cabo de 6-24 horas.

La concentración media plasmática de sulfapiridina total (sulfapiridina y sus metabolitos) tiende a ser mayor en pacientes denominados acetiladores lentos que en los acetiladores rápidos. En un estudio en pacientes con colitis que recibieron sulfasalazina en dosis entre 3-6 g diarias, las concentraciones plasmáticas medias en los acetiladores rápidos fueron 17,6 µg/ml de sulfasalazina, 31 µg/ml de sulfapiridina total, y 1 µg/ml de ácido 5-aminosalicílico. En los acetiladores lentos, las concentraciones plasmáticas medias fueron 18,7 µg/ml de sulfasalazina, 53,7 µg/ml de sulfapiridina total, y 1 µg/ml de ácido 5-aminosalicílico.

Concentraciones plasmáticas de sulfapiridina total por encima de 50 µg/ml parecen estar relacionadas con los efectos adversos, mientras que concentraciones de 20-50 µg/ml de sulfapiridina total con la mejoría clínica.

Distribución

La sulfasalazina, sulfapiridina y acetilsulfapiridina (principal metabolito de la sulfapiridina) se unen a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina en un 99, 70 y 90% respectivamente.

Sólo pequeñas cantidades de sulfasalazina inalterada se excretan en la leche, pero las concentraciones de sulfapiridina en la leche son aproximadamente el 30-60% de las concentraciones plasmáticas (ver sección 4.6). La sulfasalazina inalterada, sulfapiridina y sus metabolitos, y el ácido 5-aminosalicílico y su metabolito acetilado atraviesan la placenta.

Metabolismo

La mayor parte de la dosis de sulfasalazina alcanza el colon donde el enlace azo es desdoblado por acción de la flora intestinal, formando sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (mesalamina). En pacientes sometidos a colectomía, los resultados sugieren que entre el 60-90% de la dosis total se metaboliza de esta manera, pero el grado de metabolismo depende tanto de la actividad de la flora intestinal como de la velocidad del tránsito intestinal. El metabolismo colónico se disminuye en pacientes con diarrea (por ejemplo, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa).

La sulfapiridina absorbida sufre un extenso metabolismo por acetilación, hidroxilación, y glucuronización.

Eliminación

En un estudio en individuos sanos que recibieron 4 g de sulfasalazina, la vida media observada fue de 5,7 horas tras dosis única y de 7,6 horas tras múltiples dosis. La vida media de sulfapiridina observada fue de 8,4 horas tras dosis única y de 10,4 horas tras múltiples dosis de sulfasalazina.

La mayor parte de una dosis de sulfasalazina se excreta en la orina. Generalmente, la sulfasalazina inalterada representa hasta el 15%, la sulfapiridina y sus metabolitos cerca del 60%, y el ácido 5-aminosalicílico y sus metabolitos el 20-33% de la dosis. Aunque la excreción fecal total de sulfasalazina y sus metabolitos depende del tiempo del tránsito gastrointestinal y de la actividad de las bacterias intestinales, un estudio ha mostrado que la excreción fecal representa cerca del 5% de una dosis diaria (fundamentalmente como metabolitos de la sulfapiridina).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas y ratones, sulfasalazina mostró alguna evidencia de carcinogénesis. En ratas, se observó un pequeño aumento en la incidencia de papilomas de células transicionales en la vejiga urinaria y el riñón. Estos tumores se asociaron a la formación de cálculos en la orina más que a mecanismos genotóxicos directos. En el estudio del ratón, se encontró mayor incidencia de adenoma hepatocelular o carcinoma. El mecanismo de inducción de neoplasia hepatocelular ha sido investigado y atribuido a efectos específicos de especie que no son relevantes para los humanos.

Sulfasalazina no demostró mutagenicidad en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) o en el ensayo de células de linfoma de ratón L51784 en el gen HGPRT. Tampoco indujo intercambio de cromátides hermanas o aberración cromosómica en cultivo de células de ovario de hámster chino, y las pruebas de aberración cromosómica en médula ósea de ratón fueron negativas. Sin embargo, sulfasalazina mostró una respuesta mutagénica positiva o equívoca en los ensayos de micronúcleos de rata y ratón, y en los ensayos de intercambio de cromátides hermanas en linfocitos humanos, aberración cromosómica y de micronúcleos. La capacidad de sulfasalazina para inducir daño cromosómico se ha atribuido a la alteración de los niveles de ácido fólico más que a mecanismos genotóxicos directos.

En base a los estudios preclínicos se puede concluir que sulfasalazina no presenta riesgo carcinogénico para los humanos. En estudios epidemiológicos en humanos, la sulfasalazina no ha sido asociada con el desarrollo de neoplasias.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona, almidón de maíz, estearato magnésico, dióxido de silicio coloidal.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno con tapa de rosca de polipropileno. El envase contiene 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PFIZER, S.L
Avda de Europa 20-B
Parque empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.681

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 Mayo 1964 / Mayo 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2007