

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

AZULFIDINA® Sulfasalazina Tableta 500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Azulfidina®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sulfasalazina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Sulfasalazina</i>	500 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La sulfasalazina, en su presentación de tabletas con cubierta entérica, está indicada en el tratamiento **sistémico** de las enfermedades inflamatorias del intestino (v.g., colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn).

Las tabletas de sulfasalazina con revestimiento entérico están indicadas en el tratamiento **sistémico** de artritis reumatoide de adultos, curso pauciarticular y poliarticular de la artritis reumatoide juvenil.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacocinéticas:

Estudios in vivo han indicado que la biodisponibilidad absoluta de la sulfasalazina (SSZ) administrada oralmente es menor al 15% para el medicamento base. En el intestino, la sulfasalazina es metabolizada por bacterias intestinales a sulfapiridina (SP) y ácido 5-aminosalicílico (A5-AS). De los dos compuestos, la SP es relativamente bien absorbida desde el intestino y altamente metabolizada, mientras que el A5-AS no se absorbe tan bien.

Absorción: después de la administración de 1 g de SSZ a 9 varones sanos, menos del 15% de la dosis de SSZ se absorbió como medicamento base. Se han detectado concentraciones séricas en sujetos sanos 90 minutos después de la ingestión. Las concentraciones máximas de SSZ ocurren entre 3 y 12 horas post-ingestión, con la concentración pico promedio (6µ/ml) ocurriendo a las 6 horas.

En comparación, los niveles pico plasmáticos, tanto de SP como de A5-AS ocurren aproximadamente diez horas después de la dosificación. Este mayor tiempo para llegar al máximo es indicativo del tránsito gastrointestinal al intestino delgado, en donde ocurre metabolismo mediado por bacterias. Aparentemente la SP es bien absorbida desde el colon, con una biodisponibilidad estimada de un 60%. En este mismo estudio, el A5-AS es mucho menos absorbido desde el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad estimada del 10% al 30%.

Distribución: Después de la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado (Vd) para la SSZ fue 7.5 ± 1.6 L. La SSZ se une fuertemente a la albúmina (>99.3%), mientras que la SP se une a la albúmina solamente en un 70%. La acetilsulfapiridina (AcSP), el principal metabolito de la SP, se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 90%.

Metabolismo: cómo se mencionó anteriormente, la SSZ es metabolizada por bacterias intestinales a SP y A5-AS. Aproximadamente 15% de la dosis de la SSZ se absorbe como medicamento base y es metabolizada hasta cierto punto en el hígado a las mismas dos especies. La vida media en el plasma observada para la SSZ intravenosa es de 7.6 ± 3.4 horas. La ruta primaria metabólica de la SP es por la vía de la acetilación para formar AcSP. La velocidad del metabolismo de la SP a AcSP depende del fenotipo acetilador. Entre los acetiladores rápidos, la vida media plasmática de la SP es de 10.4 horas, mientras que en los acetiladores lentos es 14.8 horas. La SP también se puede metabolizar a 5-hidroxi-sulfapiridina (OHSP) y N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. El A5-AS se metaboliza principalmente tanto en el hígado como en el intestino a ácido N-acetil-5-aminosalicílico por medio de una ruta dependiente del fenotipo no acetilador. Debido a los bajos niveles plasmáticos producidos por el A5-AS después de la administración oral, no es posible tener estimados confiables de la vida media plasmática.

Excreción: La SP y el A5-AS y sus metabolitos son eliminados principalmente en la orina ya sea como metabolitos libres o cómo conjugados glucorónidos. La mayoría del A5-AS se mantiene dentro de la luz del colon y es excretada como A5-AS y como acetil A-5AS con las heces. La eliminación calculada de la SSZ después de la administración intravenosa fue de 1 l/hr. Se estima que la eliminación renal representó el 37% de la eliminación total.

Propiedades farmacodinámicas:

El modo de acción de la sulfasalazina (SSZ) o sus metabolitos, el ácido 5-aminosalicílico (A5-SA) y la sulfapiridina (SP), esta aun bajo investigación, pero puede estar relacionada 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 concentración relativamente alta que alcanza en fluidos serosos, hígado y paredes intestinales, tal y como se demostró en estudios autoradiográficos en animales. En la colitis ulcerativa, los estudios clínicos usando la administración rectal de SSZ, SP y A5-SA han indicado que la principal acción terapéutica puede residir en la molécula de la A5-SA. La contribución relativa del medicamento base y los metabolitos mayores en la artritis reumatoide es desconocida.

6. CONTRAINDICACIONES

La Azulfidina® está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la sulfasalazina, sus metabolitos, o cualquier otro componente del producto, así como sulfonamidas o salicilatos.
- Pacientes con porfiria.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

Se han informado infecciones serias asociadas con la mielosupresión, incluidas sepsis y neumonía. Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están sometidos a tratamiento con sulfasalazina deben ser monitoreados de cerca. Debe suspenderse la administración de sulfasalazina si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse precaución al considerar el uso de la sulfasalazina en pacientes con historia de infecciones recurrentes o crónicas, o en enfermedades que puedan predisponer a los pacientes a infecciones

Se deben realizar conteos sanguíneos completos, incluyendo conteo diferencial de leucocitos y pruebas de función hepática, antes de iniciar la terapia con sulfasalazina y después cada dos semanas durante los primeros 3 meses del tratamiento. Durante el segundo trimestre se deben hacer las mismas pruebas una vez al mes y después de eso una vez cada tres meses, y según se considere clínicamente. Se debe de realizar un análisis de función renal (incluyendo una análisis de orina) en todos los pacientes al iniciar por lo menos cada mes durante los primeros tres meses del tratamiento. La presencia de signos clínicos tales como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura, o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina puede indicar mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Descontinúe el tratamiento con sulfasalazina mientras espera los resultados de la prueba de sangre.

La 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.

La sulfasalazina se debe dar con precaución a pacientes con alergia severa o asma bronquial.

Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden afectar órganos internos, causando hepatitis, nefritis, miocarditis, síndrome tipo mononucleosis (es decir, pseudomononucleosis), anormalidades hematológicas (incluida histiocitosis hematófagocítica), o neumonitis, incluida infiltración eosinofílica.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves y potencialmente mortales como exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman varios fármacos incluida la sulfasalazina. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden encontrarse incluso cuando la erupción no es evidente. Si se descubren tales signos o síntomas, el paciente debe evaluarse de inmediato. La sulfasalazina se debe suspender si no es posible establecer una causa distinta para los signos o síntomas.

Se han informado casos raros de reacciones cutáneas graves, algunas mortales, vinculadas al uso de la sulfasalazina. Estas incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Para el paciente, el riesgo más alto de estos episodios parece ocurrir al principio del tratamiento; en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento. Debe suspenderse la sulfasalazina ante el primer brote de erupciones cutáneas, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

El uso en niños con artritis reumatoide juvenil con inicio generalizado puede dar como resultado una reacción de tipo enfermedad en el suero; por lo tanto, no se recomienda la sulfasalazina en estos pacientes.

La sulfasalazina oral inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia), resultando potencialmente en trastornos sanguíneos graves (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia).

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

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

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos no han revelado ninguna evidencia de daños para el feto. La administración oral de sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico (ver Precauciones generales). Aunque no se ha determinado el papel de la sulfasalazina en estos casos, han habido reportes de bebés con defectos del tubo neural, nacidos de madres expuestas a la sulfasalazina durante el embarazo. Debido a que la posibilidad de causar daños no puede descartarse por completo, la sulfasalazina deberá usarse durante el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Lactancia.

La sulfasalazina y la sulfapiridina aparecen a bajas concentraciones en la leche materna. Deberán tomarse precauciones, particularmente en caso de que se opte por el amamantamiento de niños prematuros o niños con deficiencia de G-6-PD. Ha habido reportes de heces sanguinolentas o diarrea en lactantes amamantados por madres que toman sulfasalazina. En los casos en que se reportó este resultado, las heces sanguinolentas o la diarrea se resolvieron en el recién nacido después de la interrupción de la sulfasalazina en la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Infecciones e infestaciones	Se desconoce	Meningitis aséptica, colitis pseudomembranosa
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Leucopenia
	Infrecuentes	Trombocitopenia ^{†**}
	Se desconoce	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pseudomononucleosis ^{*†} , anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmunológico	Se desconoce	Anafilaxis*, enfermedad del suero
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Pérdida del apetito
	Se desconoce	Deficiencia de folatos ^{*†}
Trastornos psiquiátricos	Infrecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, dolor de cabeza, trastornos gustativos
	Se desconoce	Encefalopatía, neuropatía periférica, trastornos olfativos
Trastornos auditivos y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Se desconoce	Miocarditis ^{*†} , Pericarditis, cianosis
Trastornos vasculares	Se desconoce	Palidez ^{*†}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
	Infrecuentes	Disnea

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
	Se desconoce	Enfermedad intersticial del pulmón*, infiltración eosinofílica, alveolitis fibrosante, dolor orofaríngeo*†
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Malestar gástrico, náusea
	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea*, vómito*
	Se desconoce	Agravamiento de la colitis ulcerosa*, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Se desconoce	Ictericia*†
	Se desconoce	Insuficiencia hepática*, hepatitis fulminante*, hepatitis†**, Hepatitis colestásica, Colestasis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Púrpura*†, Prurito
	Infrecuentes	Alopecia, urticaria
	Se desconoce	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*†, necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell)†**, síndrome de Stevens-Johnson**†, exantema, dermatitis exfoliante†**, angioedema*, pustuloderma tóxico, liquen plano, fotosensibilidad, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
	Se desconoce	Lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjogren
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria
	Se desconoce	Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, Nefrolitiasis*, hematuria, cristaluria†**
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Se desconoce	Oligospermia reversible†**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre†
	Infrecuentes	Edema facial
	Se desconoce	Descoloración amarilla de la piel y líquidos corporales*
Investigaciones	Infrecuentes	Elevación de enzimas hepáticas
	Se desconoce	Inducción de autoanticuerpos
Categorías de las frecuencias: muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raro $< 1/10000$; se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)		
* Reacción adversa a medicamento identificada después de la comercialización		
†** Ver sección de Precauciones generales		

Frecuencia de reacciones medicamentosas adversas en estudios clínicos (ADR)

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	ADR (por término preferido)	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	meningitis aséptica	Se desconoce
	colitis pseudomembranosa	Se desconoce
Trastornos de la	leucopenia	9/298 (3.0%)

sangre y del sistema linfático	trombocitopenia [†]	2/298 (0.7%)
	pancitopenia	Se desconoce
	agranulocitosis	Se desconoce
	anemia aplásica	Se desconoce
	anemia hemolítica	Se desconoce
	macrocitosis	Se desconoce
	anemia megaloblástica pseudomononucleosis ^{*†}	Se desconoce
Trastornos del sistema inmunológico	anafilaxis [*]	Se desconoce
	enfermedad serosa	Se desconoce
Trastornos del metabolismo y del sistema de nutrición	pérdida del apetito	Anorexia 9/298 (3.0%)
	deficiencia de folato ^{*†}	Se desconoce
Trastornos psiquiátricos	depresión	1/298 (0.3%)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	27/298 (9.1%)
	mareo	13/298 (4.4%)
	trastornos del gusto	[Pérdida del gusto 4/298 (1.3%), Anormalidades del gusto 1/298 (0.3%)]
	encefalopatía	Se desconoce
	nefropatía periférica	Se desconoce
	trastornos del olfato	Se desconoce
Trastornos del oído y del laberinto	tinitus	9/298 (3.0%)
Trastornos cardiacos	miocarditis ^{*†}	Se desconoce
	pericarditis	Se desconoce
	cianosis	Se desconoce
Trastornos vasculares	palidez ^{*†}	Se desconoce
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	tos	4/298 (1.3%)
	disnea	2/298 (0.7%)
	enfermedad pulmonar intersticial [*]	Se desconoce
	Infiltración eosinofílica	Se desconoce
	alveolitis fibrosante	Se desconoce
	dolor orofaríngeo ^{*†}	Se desconoce
Trastornos gastrointestinales	nausea	58/298 (19.5%)
	molestias gástricas	Dispepsia 39/298 (13.1%)
	dolor abdominal	25/298 (8.4%)
	vómito [*]	24/298 (8.1%)
	diarrea [*]	15/298 (5.0%)
	agravación de la colitis ulcerativa [*]	Se desconoce
	pancreatitis	Se desconoce
Trastornos hepatobiliares	ictericia ^{*†}	1/298 (0.3%)
	trastorno hepático [*]	Se desconoce
	hepatitis fulminante [*]	Se desconoce
	hepatitis [†]	Se desconoce
	hepatitis colestásica [*]	Se desconoce
	colestasis [*]	Se desconoce
Trastornos cutáneos y subcutáneos	prurito	11/298 (3.7%)
	púrpura ^{*†}	3/298 (1.0%)
	alopecia	1/298 (0.3%)
	urticaria	1/298 (0.3%)

	prurito por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos(DRESS)*† necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell)† síndrome de Stevens-Johnson† exantema dermatitis exfoliativa† angioedema* pustuloderma tóxico lichen planus fotosensibilidad eritema	Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	artralgia	8/298 (2.7%)
	lupus eritematoso sistémico síndrome de Sjogren	Se desconoce Se desconoce
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	Albuminuria 3/298 (1.0%)
	síndrome nefrótico	Se desconoce
	nefritis intersticial	Se desconoce
	nefrolitiasis*	Se desconoce
	hematuria cristaluria†	Se desconoce Se desconoce
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	oligospermia reversible†	Se desconoce
Trastornos generales y de condiciones del sitio de administración	fiebre edema facial	16/298 (5.4%) 2/298 (0.7%)
	decoloración amarilla de la piel y de los fluidos corporales*	Se desconoce
Investigaciones	elevación de las enzimas hepáticas	[Aumento en el SGOT 1/298 (0.3%) Aumento en el SGPT 1/298 (0.3%)]
	Inducción de anticuerpos	Se desconoce
Categorías de frecuencia: Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; Muy raro $< 1/10000$; Se desconoce (no puede evaluarse a partir de los datos disponibles) * ADR identificado post comercialización †ver sección Precauciones generales		

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se ha reportado reducción en la absorción de la digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes, cuando se usó concomitantemente con sulfasalazina oral.

Debido a la inhibición producida por la sulfasalazina de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), se ha reportado supresión de la médula ósea y leucopenia cuando se administró concomitantemente la tiopurina 6-mercaptopurina o su precursor, azatioprina, con sulfasalazina oral.

La administración concomitante de sulfasalazina oral y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide no alteró la biodisponibilidad de ninguno de los fármacos. Sin embargo, se ha reportado un incremento en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

La sulfasalazina oral inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia, resultando potencialmente en trastornos sanguíneos graves (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia).

Se han observado varios casos de posible interferencia con las mediciones, mediante cromatografía líquida, de normetanefrina urinaria que causa una prueba positiva falsa en pacientes expuestos a la sulfasalazina o a su metabolito, mesalamina/ mesalazina.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Se condujeron estudios de carcinogenicidad oral durante dos años en ratas F344/N y ratones B6C3F1 machos y hembras. Se probó la 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 aumento estadísticamente significativo en la incidencia de papilomas de células transicionales de la vejiga urinaria en ratas macho. En ratas hembra, dos (4%) de las ratas de 337.5 mg/kg tuvieron papilomas de células transicionales del riñón. El aumento en la incidencia de neoplasias de la vejiga urinaria y del riñón en ratas también estuvo asociado con un incremento en la formación de cálculos renales e hiperplasia de células transicionales del epitelio. Para el estudio en ratones se probó la sulfasalazina a 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) y 2700 (8100 mg/m²) mg/kg/día. La incidencia de adenoma hepatocelular o carcinoma en los ratones machos o hembras fue significativamente más grande que el control en todas las dosis probadas.

La sulfasalazina no mostró mutagenicidad en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) o en el ensayo de células de linfoma de ratón L51784 en el gen HGPTR. Sin embargo la sulfasalazina mostró una respuesta mutagénica equivocada en el ensayo de micronúcleo en médula ósea en ratón y en rata y en glóbulos rojos periféricos en ratón, así como en los ensayos del intercambio de cromátides hermanas, aberración cromosómica, y ensayos de micronúcleo en linfocitos obtenidos de humanos.

Se observó una disfunción de la fertilidad en machos en estudios reproductivos realizados en ratas con una dosis de 800 mg/kg/día (4800 mg/m²). Se ha descrito oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. El retiro de la droga parece revertir estos efectos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

La dosificación de la sulfasalazina deberá ajustarse para cada individuo de acuerdo con la tolerabilidad del paciente al medicamento y la respuesta al tratamiento.

Las tabletas con cubierta entérica se tienen que deglutir intactas, de preferencia antes de la comida y no se deben aplastar o romper.

Tratamiento sistémico de enfermedades inflamatorias intestinales con sulfasalazina tabletas con cubierta entérica *.

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

Enfermedad Activa: Iniciar la terapia con 1 a 2 g/día en 3 o más dosis iguales divididas. Incrementar gradualmente a una dosis de 3 a 8 g/día.

Mantenimiento de la Remisión: 2 a 3 g/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Niños (6 años y más)

Enfermedad Activa: 40 a 150 mg/kg/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Mantenimiento de la Remisión: 20 a 75 mg/kg/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Las tabletas con cubierta entérica deberán tragarse intactas, preferiblemente después de las comidas, y no deberán masticarse ni molerse.

Tratamiento sistémico de adultos y de la artritis reumatoide juvenil pauciarticular y poliarticular con sulfasalazina tabletas con cubierta entérica*

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis inicial es 500 mg/día, con incrementos de 500 mg cada semana hasta llegar a 2 g/día administrados en 2 a 4 dosis.

Puede requerirse un tratamiento durante 12 semanas en algunos pacientes antes de que se observe algún beneficio clínico. La dosis diaria puede incrementarse a 3 g si la respuesta clínica observada después de 12 semanas es inadecuada; no obstante, se recomienda vigilancia estrecha con dosis superiores a 2 g/día.

Niños (6 años o más)

30 a 75 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales. Generalmente, la dosis máxima es 2 g/día. Para reducir la posible intolerancia gastrointestinal, comenzar con un cuarto a un tercio de la dosis planeada para el mantenimiento y efectuar incrementos semanales hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en un mes.

* Las tabletas con cubierta entérica deberán tragarse intactas, preferiblemente después de las comidas, y no deberán masticarse ni molerse.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosificación más frecuentes son similares a los producidos por otras sulfonamidas, como son las náuseas y el vómito. Los pacientes con deterioro de la función renal se encuentran ante un riesgo incrementado de desarrollar reacciones de toxicidad graves. El tratamiento es sintomático y basado en medidas de soporte, incluyendo la alcalinización de la orina. Los pacientes deberán observarse respecto al posible desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia. Si esto ocurre, tratar apropiadamente.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 60 tabletas de 500 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El empleo de este medicamento durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.
El empleo de este producto por tiempo prolongado requiere frecuentes biometrías hemáticas y exámenes de orina

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 49702 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 133300415D0301
Fecha de aprobación: 04 de Septiembre de 2013

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

AZULFIDINA®
Sulfasalazina
Tableta
500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Azulfidina®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sulfasalazina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Sulfasalazina</i>	<i>500 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La sulfasalazina, en su presentación de tabletas con cubierta entérica, está indicada en el tratamiento **sistémico** de las enfermedades inflamatorias del intestino (v.g., colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn).

Las tabletas de sulfasalazina con revestimiento entérico están indicadas en el tratamiento **sistémico** de artritis reumatoide de adultos, curso pauciarticular y poliarticular de la artritis reumatoide juvenil.

5. CONTRAINDICACIONES

La Azulfidina® está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la sulfasalazina, sus metabolitos, o cualquier otro componente del producto, así como sulfonamidas o salicilatos.
- Pacientes con porfiria.

6. PRECAUCIONES GENERALES.

Se han informado infecciones serias asociadas con la mielosupresión, incluídas sepsis y neumonía. Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están sometidos a tratamiento con sulfasalazina deben ser monitoreados de cerca. Debe suspenderse la administración de sulfasalazina si el paciente

desarrolla una infección seria. Debe tenerse precaución al considerar el uso de la sulfasalazina en pacientes con historia de infecciones recurrentes o crónicas, o en enfermedades que puedan predisponer a los pacientes a infecciones

Se deben realizar conteos sanguíneos completos, incluyendo conteo diferencial de leucocitos y pruebas de función hepática, antes de iniciar la terapia con sulfasalazina y después cada dos semanas durante los primeros 3 meses del tratamiento. Durante el segundo trimestre se deben hacer las mismas pruebas una vez al mes y después de eso una vez cada tres meses, y según se considere clínicamente. Se debe de realizar un análisis de función renal (incluyendo una análisis de orina) en todos los pacientes al iniciar por lo menos cada mes durante los primeros tres meses del tratamiento. La presencia de signos clínicos tales como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura, o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina puede indicar mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Descontinúe el tratamiento con sulfasalazina mientras espera los resultados de la prueba de sangre.

La 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.

La sulfasalazina se debe dar con precaución a pacientes con alergia severa o asma bronquial.

Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden afectar órganos internos, causando hepatitis, nefritis, miocarditis, síndrome tipo mononucleosis (es decir, pseudomononucleosis), anormalidades hematológicas (incluida histiocitosis hematofagocítica), o neumonitis, incluida infiltración eosinofílica.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves y potencialmente mortales como exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman varios fármacos incluida la sulfasalazina. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden encontrarse incluso cuando la erupción no es evidente. Si se descubren tales signos o síntomas, el paciente debe evaluarse de inmediato. La sulfasalazina se debe suspender si no es posible establecer una causa distinta para los signos o síntomas.

Se han informado casos raros de reacciones cutáneas graves, algunas mortales, vinculadas al uso de la sulfasalazina. Estas incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Para el paciente, el riesgo más alto de estos episodios parece ocurrir al principio del tratamiento; en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento. Debe suspenderse la sulfasalazina ante el primer brote de erupciones cutáneas, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

El uso en niños con artritis reumatoide juvenil con inicio generalizado puede dar como resultado una reacción de tipo enfermedad en el suero; por lo tanto, no se recomienda la sulfasalazina en estos pacientes.

La sulfasalazina oral inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia), resultando potencialmente en trastornos sanguíneos graves (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia).

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

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

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos no han revelado ninguna evidencia de daños para el feto. La administración oral de sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico (ver Precauciones generales). Aunque no se ha determinado el papel de la sulfasalazina en estos casos, han habido reportes de bebés con defectos del tubo neural, nacidos de madres expuestas a la sulfasalazina durante el embarazo. Debido a que la posibilidad de causar daños no puede descartarse por completo, la sulfasalazina deberá usarse durante el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Lactancia.

La sulfasalazina y la sulfapiridina aparecen a bajas concentraciones en la leche materna. Deberán tomarse precauciones, particularmente en caso de que se opte por el amamantamiento de niños prematuros o niños con deficiencia de G-6-PD. Ha habido reportes de heces sanguinolentas o diarrea en lactantes amamantados por madres que toman sulfasalazina. En los casos en que se reportó este resultado, las heces sanguinolentas o la diarrea se resolvieron en el recién nacido después de la interrupción de la sulfasalazina en la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Infecciones e infestaciones	Se desconoce	Meningitis aséptica, colitis pseudomembranosa
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Leucopenia
	Infrecuentes	Trombocitopenia ^{†**}
	Se desconoce	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pseudomononucleosis ^{*†} , anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmunológico	Se desconoce	Anafilaxis*, enfermedad del suero
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Pérdida del apetito
	Se desconoce	Deficiencia de folatos ^{*†}
Trastornos psiquiátricos	Infrecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, dolor de cabeza, trastornos gustativos
	Se desconoce	Encefalopatía, neuropatía periférica, trastornos olfativos
Trastornos auditivos y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Se desconoce	Miocarditis ^{*†} , Pericarditis, cianosis
Trastornos vasculares	Se desconoce	Palidez ^{*†}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
	Infrecuentes	Disnea
	Se desconoce	Enfermedad intersticial del pulmón*, infiltración eosinofílica, alveolitis fibrosante, dolor orofaríngeo ^{*†}
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Malestar gástrico, náusea
	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea*, vómito*

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
	Se desconoce	Agravamiento de la colitis ulcerosa*, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Se desconoce	Ictericia* [†]
	Se desconoce	Insuficiencia hepática*, hepatitis fulminante*, hepatitis ^{†**} , Hepatitis colestásica, Colestasis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Púrpura* [†] , Prurito
	Infrecuentes	Alopecia, urticaria
	Se desconoce	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)* [†] , necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell) ^{†**} , síndrome de Stevens-Johnson** [†] , exantema, dermatitis exfoliante ^{†**} , angioedema*, pustuloderma tóxico, liquen plano, fotosensibilidad, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
	Se desconoce	Lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjogren
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria
	Se desconoce	Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, Nefrolitiasis*, hematuria, cristaluria ^{†**}
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Se desconoce	Oligospermia reversible ^{†**}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre [†]
	Infrecuentes	Edema facial
	Se desconoce	Descoloración amarilla de la piel y líquidos corporales*
Investigaciones	Infrecuentes	Elevación de enzimas hepáticas
	Se desconoce	Inducción de autoanticuerpos
Categorías de las frecuencias: muy frecuente ≥1/10; frecuente ≥1/100 a <1/10; infrecuente ≥1/1000 a <1/100; raro ≥1/10000 a <1/1000; muy raro <1/10000; se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)		
* Reacción adversa a medicamento identificada después de la comercialización		
^{†**} Ver sección de Precauciones generales		

Frecuencia de reacciones medicamentosas adversas en estudios clínicos (ADR)

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	ADR (por término preferido)	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	meningitis aséptica	Se desconoce
	colitis pseudomembranosa	Se desconoce
Trastornos de la sangre y del sistema	leucopenia	9/298 (3.0%)
	trombocitopenia [†]	2/298 (0.7%)

linfático	pancitopenia agranulocitosis anemia aplásica anemia hemolítica macrocitosis anemia megaloblástica pseudomononucleosis *†	Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos del sistema inmunológico	anafilaxis* enfermedad serosa	Se desconoce Se desconoce
Trastornos del metabolismo y del sistema de nutrición	pérdida del apetito	Anorexia 9/298 (3.0%)
	deficiencia de folato*†	Se desconoce
Trastornos psiquiátricos	depresión	1/298 (0.3%)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea mareo trastornos del gusto	27/298 (9.1%) 13/298 (4.4%) [Pérdida del gusto 4/298 (1.3%), Anormalidades del gusto 1/298 (0.3%)]
	encefalopatía nefropatía periférica trastornos del olfato	Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos del oído y del laberinto	tinitus	9/298 (3.0%)
Trastornos cardiacos	miocarditis*† pericarditis cianosis	Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos vasculares	palidez*†	Se desconoce
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	tos disnea	4/298 (1.3%) 2/298 (0.7%)
	enfermedad pulmonar intersticial* Infiltración eosinofílica alveolitis fibrosante dolor orofaríngeo*†	Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos gastrointestinales	nausea molestias gástricas dolor abdominal vómito* diarrea*	58/298 (19.5%) Dispepsia 39/298 (13.1%) 25/298 (8.4%) 24/298 (8.1%) 15/298 (5.0%)
	agravación de la colitis ulcerativa* pancreatitis	Se desconoce Se desconoce
Trastornos hepatobiliares	ictericia*†	1/298 (0.3%)
	trastorno hepático*	Se desconoce
	hepatitis fulminante*	Se desconoce
	hepatitis†	Se desconoce
	hepatitis colestásica* colestasis*	Se desconoce Se desconoce
Trastornos cutáneos y subcutáneos	prurito púrpura*† alopecia urticaria	11/298 (3.7%) 3/298 (1.0%) 1/298 (0.3%) 1/298 (0.3%)

	prurito por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos(DRESS)*† necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell)† síndrome de Stevens-Johnson† exantema dermatitis exfoliativa† angioedema* pustuloderma tóxico lichen planus fotosensibilidad eritema	Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce Se desconoce
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	artralgia	8/298 (2.7%)
	lupus eritematoso sistémico síndrome de Sjogren	Se desconoce Se desconoce
Trastornos renales y urinarios	proteinuria	Albuminuria 3/298 (1.0%)
	síndrome nefrótico	Se desconoce
	nefritis intersticial	Se desconoce
	nefrolitiasis*	Se desconoce
	hematuria cristaluria†	Se desconoce Se desconoce
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	oligospermia reversible†	Se desconoce
Trastornos generales y de condiciones del sitio de administración	fiebre edema facial	16/298 (5.4%) 2/298 (0.7%)
	decoloración amarilla de la piel y de los fluidos corporales*	Se desconoce
Investigaciones	elevación de las enzimas hepáticas	[Aumento en el SGOT 1/298 (0.3%) Aumento en el SGPT 1/298 (0.3%)]
	Inducción de anticuerpos	Se desconoce
Categorías de frecuencia: Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; Muy raro $< 1/10000$; Se desconoce (no puede evaluarse a partir de los datos disponibles) * ADR identificado post comercialización †ver sección Precauciones generales		

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se ha reportado reducción en la absorción de la digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes, cuando se usó concomitantemente con sulfasalazina oral.

Debido a la inhibición producida por la sulfasalazina de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), se ha reportado supresión de la médula ósea y leucopenia cuando se administró concomitantemente la tiopurina 6-mercaptopurina o su precursor, azatioprina, con sulfasalazina oral.

La administración concomitante de sulfasalazina oral y metotrexato en pacientes con artritis reumatoide no alteró la biodisponibilidad de ninguno de los fármacos. Sin embargo, se ha reportado un incremento en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Se condujeron estudios de carcinogenicidad oral durante dos años en ratas F344/N y ratones B6C3F1 machos y hembras. Se probó la 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 aumento estadísticamente significativo en la incidencia de papilomas de células transicionales de la vejiga urinaria en ratas macho. En ratas hembra, dos (4%) de las ratas de 337.5 mg/kg tuvieron papilomas de células transicionales del riñón. El aumento en la incidencia de neoplasias de la vejiga urinaria y del riñón en ratas también estuvo asociado con un incremento en la formación de cálculos renales e hiperplasia de células transicionales del epitelio. Para el estudio en ratones se probó la sulfasalazina a 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) y 2700 (8100 mg/m²) mg/kg/día. La incidencia de adenoma hepatocelular o carcinoma en los ratones machos o hembras fue significativamente más grande que el control en todas las dosis probadas.

La sulfasalazina no mostró mutagenicidad en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) o en el ensayo de células de linfoma de ratón L51784 en el gen HGPTR. Sin embargo la sulfasalazina mostró una respuesta mutagénica equivocada en el ensayo de micronúcleo en médula ósea en ratón y en rata y en glóbulos rojos periféricos en ratón, así como en los ensayos del intercambio de cromátides hermanas, aberración cromosómica, y ensayos de micronúcleo en linfocitos obtenidos de humanos.

Se observó una disfunción de la fertilidad en machos en estudios reproductivos realizados en ratas con una dosis de 800 mg/kg/día (4800 mg/m²). Se ha descrito oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. El retiro de la droga parece revertir estos efectos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

La dosificación de la sulfasalazina deberá ajustarse para cada individuo de acuerdo con la tolerabilidad del paciente al medicamento y la respuesta al tratamiento.

Las tabletas con cubierta entérica se tienen que deglutir intactas, de preferencia antes de la comida y no se deben aplastar o romper.

Tratamiento sistémico de enfermedades inflamatorias intestinales con sulfasalazina tabletas con cubierta entérica *.

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

Enfermedad Activa: Iniciar la terapia con 1 a 2 g/día en 3 o más dosis iguales divididas. Incrementar gradualmente a una dosis de 3 a 8 g/día.

Mantenimiento de la Remisión: 2 a 3 g/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Niños (6 años y más)

Enfermedad Activa: 40 a 150 mg/kg/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Mantenimiento de la Remisión: 20 a 75 mg/kg/día en 3 o más dosis iguales divididas.

Las tabletas con cubierta entérica deberán tragarse intactas, preferiblemente después de las comidas, y no deberán masticarse ni molerse.

Tratamiento sistémico de adultos y de la artritis reumatoide juvenil pauciarticular y poliarticular con sulfasalazina tabletas con cubierta entérica*

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis inicial es 500 mg/día, con incrementos de 500 mg cada semana hasta llegar a 2 g/día administrados en 2 a 4 dosis.

Puede requerirse un tratamiento durante 12 semanas en algunos pacientes antes de que se observe algún beneficio clínico. La dosis diaria puede incrementarse a 3 g si la respuesta clínica observada después de 12 semanas es inadecuada; no obstante, se recomienda vigilancia estrecha con dosis superiores a 2 g/día.

Niños (6 años o más)

30 a 75 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales. Generalmente, la dosis máxima es 2 g/día. Para reducir la posible intolerancia gastrointestinal, comenzar con un cuarto a un tercio de la dosis planeada para el mantenimiento y efectuar incrementos semanales hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en un mes.

* Las tabletas con cubierta entérica deberán tragarse intactas, preferiblemente después de las comidas, y no deberán masticarse ni molerse.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosificación más frecuentes son similares a los producidos por otras sulfonamidas, como son las náuseas y el vómito. Los pacientes con deterioro de la función renal se encuentran ante un riesgo incrementado de desarrollar reacciones de toxicidad graves. El tratamiento es sintomático y basado en medidas de soporte, incluyendo la alcalinización de la orina. Los pacientes deberán observarse respecto al posible desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia. Si esto ocurre, tratar apropiadamente.

13. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 60 tabletas de 500 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El empleo de este medicamento durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.

El empleo de este producto por tiempo prolongado requiere frecuentes biometrías hemáticas y exámenes de orina

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 49702 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 133300415D0301
Fecha de aprobación: 04 de Septiembre de 2013