AZULFIDINE EN-TABS
SULFASALAZINA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Industria Sueca

COMPOSICION
Cada comprimido recubierto contiene:

SULFASALAZINA	500,00 mg
Almidón de maíz	90,80 mg
Povidona	16,00 mg
Estearato de magnesio	10,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,27 mg
Acetoftalato de celulosa	20,00 mg
Propilenglicol	5,00 mg
Talco	13,0 mcg
Polietilenglicol 20000	8,0 mcg
Cera Carnauba	6,0 mcg
Monoestearato de glicerilo	5,0 mcg
Cera de abejas	3,0 mcg

Los comprimidos están recubiertos con una película de acetoftalato de celulosa que retarda la desintegración del comprimido en el estómago, reduciendo la potencial irritación sobre la mucosa gástrica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Azulfidine EN-tabs (sulfasalazina) es un agente antiinflamatorio y/o inmunomodulador.

INDICACIONES
a) Colitis ulcerosa leve o moderada y como terapia adjuvante en la colitis ulcerosa severa.
b) Para la prolongación del período de remisión entre ataques agudos de la colitis ulcerosa.
c) En el tratamiento de los pacientes afectados de artritis reumatoidea que hayan respondido inadecuadamente a los salicilatos o a otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (por ejemplo: una respuesta terapéutica insuficiente o intolerancia a un curso adecuado de dosis completas de uno o más antiinflamatorios no esteroideos).
d) En el tratamiento de los pacientes pediátricos con artritis reumatoidea poliarticular que hayan respondido inadecuadamente a los salicilatos o a otras drogas antiinflamatorias no esteroideas.

Azulfidine EN-tabs está particularmente indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa en pacientes que no puedan tomar comprimidos de sulfasalazina sin recubrimiento, debido a una intolerancia gástrica no causada por altos niveles de sulfapiridina y sus metabolitos en sangre (pacientes que han experimentado náuseas o vómitos con las primeras dosis del medicamento, o en pacientes donde la reducción de la dosis no alivie los efectos adversos gastrointestinales).
En pacientes con artritis reumatoidea o artritis reumatoidea juvenil, el reposo y el tratamiento de fisioterapia deberán continuarse en los casos en que estén indicados. A diferencia de los antiinflamatorios, la sulfasalazina no produce una respuesta inmediata.
Se recomienda un tratamiento concomitante con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos hasta alcanzar los niveles necesarios de Azulfidine EN-tabs.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
FARMACODINAMIA
El mecanismo de acción de la sulfasalazina (SSZ) y sus metabolitos, el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y la sulfapiridina (SP) continúa bajo investigación, pero puede asociarse a sus efectos inmunomodulador y/o antiinflamatorio, que han sido observados en modelos animales e *in vitro*; a su afinidad por el tejido conectivo, y/o a la alta concentración que alcanza en los fluidos séricos, hígado y paredes intestinales, tal como se demuestra en estudios autoradiográficos en animales. En la colitis ulcerosa,

los estudios clínicos en los que se utilizó la administración por vía rectal de SSZ, SP y 5-ASA indicaron que la principal acción terapéutica puede residir en la fracción 5-ASA. Se desconoce el aporte relativo del fármaco madre y de los principales metabolitos a la artritis reumatoidea.

FARMACOCINÉTICA
Estudios realizados *in vivo* han demostrado que la biodisponibilidad absoluta de la sulfasalazina administrada por vía oral es menor al 15%. Una vez en el intestino, es metabolizada por bacterias intestinales a SP y a 5-ASA. De las dos especies formadas, la SP es relativamente bien absorbida por el intestino y ampliamente metabolizada, mientras que el 5-ASA es mucho menos absorbida.

Absorción:
Después de la administración oral de 1 g de SSZ a 9 hombres sanos, menos del 15% de una dosis de SSZ se absorbe como fármaco madre. Se han encontrado concentraciones séricas detectables de SSZ en los voluntarios sanos 90 minutos después de la administración de la dosis. La concentración máxima luego de la administración oral de SSZ ocurre entre las 3 y 12 horas posteriores a la ingestión, con un pico promedio de concentración de 6 µg/ml a las 6 horas. Comparativamente, los picos de SP y 5-ASA en plasma se alcanzan a las 10 horas post-ingestión. Esta prolongación del tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es indicativa del tránsito gastrointestinal hacia el intestino inferior, donde se produce el metabolismo mediado por las bacterias. La SP aparentemente se absorbe bien en el colon, con una biodisponibilidad estimada del 60%. En este mismo estudio, el 5-ASA se absorbe en un grado mucho menor en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad estimada del 10% al 30%.

Distribución:
Luego de la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado (Vdss) para SSZ fue 7,5 ± 1,6 L. La SSZ circula unida a la albúmina en más del 99,3%, mientras que la SP circula unida a la albúmina sólo en un 70%. La acetilsulfapiridina (AcSP), el principal metabolito de la SP, circula unida a proteínas plasmáticas en un 90%.

Metabolismo:
La SSZ es metabolizada por bacterias intestinales a SP y 5-ASA. Aproximadamente un 15% de la dosis es absorbida y metabolizada en el hígado a los mismos metabolitos. La vida media en plasma de SSZ es de 7,6 ± 3,4 horas. El metabolismo de la SP es vía acetilación para formar la AcSP. La velocidad de metabolización de SP a AcSP depende del fenotipo acetilador. En acetiladores rápidos, la vida media plasmática de SP es 10,4 hs, mientras que en acetiladores lentos es de 14,8 hs.
La SP puede ser también metabolizada a 5-OH-sulfapiridina (SPOH) y N-acetil-5-OH-sulfapiridina.
El 5-ASA se metaboliza principalmente, tanto en el hígado como en el intestino, al ácido N-acetil-5-aminosalicílico, a través de una vía dependiente del fenotipo de no acetilación. Debido a los bajos niveles plasmáticos que produce el 5-ASA después de la administración oral, no es posible realizar una estimación confiable de la vida media plasmática.

Excreción:
Tanto lo absorbido como SP y 5-ASA, como sus metabolitos, son eliminados por orina como metabolitos libres o conjugados con glucuronato. El 5-ASA está en su mayor parte en el intestino y se excreta como 5-ASA y Acetil-5-ASA con las heces. El clearance de SSZ luego de inyección intravenosa es de 1 L/hora. El clearance renal es del 37% del clearance total.

Poblaciones Especiales:
Pacientes Ancianos*:* En los pacientes mayores afectados por artritis reumatoidea se observa un aumento en la vida útil plasmática de SSZ, SP y sus metabolitos, y su impacto clínico es aún desconocido.

Pacientes Pediátricos: Pocos estudios realizados en niños menores de 4 años de edad afectados por colitis ulcerosa o enfermedad inflamatoria intestinal han sido reportados en la literatura médica. Si se relacionan estas poblaciones con las poblaciones de enfermos adultos con respecto a la farmacocinética de SSZ y SP, se observa una pobre correlación con la edad o la dosis. Hasta la fecha no se han realizado estudios de farmacocinética para determinar si existen diferencias farmacocinéticas

significativas entre los niños afectados por artritis reumatoidea juvenil y los pacientes adultos afectados por la misma patología.

Status de Acetilación: El metabolismo de SP a AcSP es mediado por enzimas polimórficas que tienen dos poblaciones bien diferenciadas: una de metabolizadores rápidos y otra, de metabolizadores lentos. Aproximadamente el 60% de la población caucásica puede ser clasificada como poseedora de un fenotipo de acetilación lenta. Estos sujetos muestran una vida media plasmática prolongada para la SP (14,8 horas vs. 10,4 horas) seguida de altos niveles plasmáticos y una acumulación de mayores niveles plasmáticos de SP con respecto a los acetiladores rápidos.
Las implicancias clínicas al respecto no son claras. No obstante, en un estudio farmacocinético en el cual se determinó el status de acetilación pudo observarse que los sujetos acetiladores lentos de SP mostraron una mayor incidencia de efectos adversos.

Sexo: Parece no tener una relación significativa con respecto al porcentaje y/o sobre la estructura de los metabolitos de SSZ, SP o 5-ASA.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis debe ser ajustada individualmente de acuerdo a la tolerancia del paciente a la medicación y la respuesta al tratamiento.

Las comprimidos deben ser ingeridos intactos, preferentemente después de la comida y no deben ser pulverizados o partidos.

COLITIS ULCEROSA
TERAPIA INICIAL:
Adultos: 3 a 4 gramos diarios en dosis divididas con intervalos no mayores a 8 horas. Es aconsejable iniciar el tratamiento con la dosis más baja, por ejemplo: 1 a 2 gramos/día, a fin de reducir los riesgos de aparición de intolerancia gástrica. Si la dosis diaria supera los 4 gramos para alcanzar el efecto terapéutico deseado, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos.
Niños mayores a 6 años: 40 a 60 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, que se administran divididos en 3 a 6 dosis diarias.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO:
Adultos: 2 gramos por día.
Niños mayores a 6 años: 30 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, divididos en 4 dosis diarias.
La respuesta terapéutica a la colitis ulcerosa aguda deberá valorarse de acuerdo a criterios clínicos, incluyendo la presencia de fiebre, cambios en el peso corporal, y el grado y la frecuencia de diarrea y sangrado. También podrá ser evaluado por sigmoideoscopía o por biopsias. A menudo es necesario continuar la medicación aún cuando los síntomas clínicos, incluyendo la diarrea, hayan sido controlados. Cuando el examen endoscópico confirma una mejoría satisfactoria, la dosis de Azulfidine EN-tabs deberá ser reducida a los niveles de la dosis de mantenimiento. Si la diarrea reapareciese, la dosis deberá incrementarse a los niveles de dosis que fueron efectivos previamente.
Azulfidine EN-tabs está particularmente indicado en pacientes que no puedan tomar comprimidos de sulfasalazina sin recubrimiento, debido a intolerancia gástrica (por ejemplo: anorexia, náuseas). Si después de las primeras dosis de Azulfidine EN-tabs se observan síntomas de intolerancia gástrica (anorexia, náuseas, vómitos, etc.) es probable que se deban a los altos niveles séricos de sulfapiridina total; estos síntomas pueden aliviarse reduciendo a la mitad la dosis diaria de Azulfidine EN-tabs y posteriormente aumentándola en forma gradual a lo largo de varios días. Si la intolerancia gástrica continúa, se debe suspender la administración del fármaco durante 5 a 7 días y luego comenzar a administrarlo nuevamente a una dosis diaria más baja.

ARTRITIS REUMATOIDEA EN ADULTOS
2 gramos por día administrados en 2 dosis. Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja, por ejemplo: 0,5 a 1 gramo por día, para reducir las posibilidades de aparición de intolerancia gástrica. Se sugiere un esquema de dosificación en el cuadro presentado más abajo.

En artritis reumatoidea, el efecto de Azulfidine EN-tabs puede ser determinado por el grado de mejora en la cantidad y extensión de las articulaciones activamente inflamadas. Se ha observado una respuesta terapéutica dentro de las 4 semanas de tratamiento con Azulfidine EN-tabs. Sin embargo, en algunos pacientes la aparición de mejoría puede aparecer a las 12 semanas de tratamiento. Si la respuesta después de 12 semanas de tratamiento no es la adecuada, se debe pensar en la posibilidad de incrementar la dosis diaria de Azulfidine EN-tabs. Se recomienda un cuidadoso seguimiento del paciente cuando se administran dosis mayores a 2 gramos por día.

ESQUEMA DE DOSIS SUGERIDO PARA ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Semana de tratamiento	Cantidad de comprimidos de Azulfidine EN-tabs	
	Mañana	Noche
1	----	1
2	1	1
3	1	2
4	2	2

ARTRITIS REUMATOIDEA JUVENIL DE CURSO POLIARTICULAR

Niños de 6 años de edad o mayores: 30 a 50 mg/kg diarios divididos en 2 dosis. Usualmente la dosis máxima es de 2 gramos por día. Para reducir una posible intolerancia gástrica, podrá comenzarse con un cuarto o un tercio de la dosis de mantenimiento planeada e ir incrementándola semanalmente hasta alcanzar la dosis en un mes.

Algunos pacientes pueden ser sensibles al tratamiento con sulfasalazina. Varios tratamientos de desensibilización han sido reportados como efectivos en 34 de 53 pacientes, 7 de 8 pacientes y 19 de 20 pacientes. Los mismos consisten en comenzar con una dosis diaria inicial de 50 a 250 mg de sulfasalazina y duplicarla cada 4 a 7 días hasta alcanzar los niveles terapéuticos deseados. Si los síntomas de sensibilidad al tratamiento reaparecieran, el mismo deberá ser discontinuado. El tratamiento de desensibilización no deberá ser aplicado en pacientes con antecedentes previos de agranulocitosis, o aquellos pacientes que hayan experimentado reacciones de tipo anafiláctico al recibir previamente sulfasalazina.

CONTRAINDICACIONES

Azulfidine EN-tabs está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad a la sulfasalazina y sus metabolitos, y a sulfonamidas o salicilatos; en pacientes con obstrucción urinaria o intestinal; pacientes con porfiria, ya que las sulfonamidas pueden precipitar un ataque agudo.

ADVERTENCIAS

Azulfidine EN-tabs sólo debería usarse luego de una evaluación crítica en pacientes con daño renal o hepático o con discrasias sanguíneas. Se han reportado muertes asociadas a la administración de sulfasalazina por reacciones de hipersensibilidad, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas, daño renal y hepático, cambios irreversibles neuromusculares y del SNC y alveolitis fibrosante. La presencia de signos clínicos como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia pueden ser indicativos de mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Se deben realizar frecuentemente, recuentos sanguíneos completos así como análisis de orina con detallado examen microscópico en todos los pacientes que reciben Azulfidine EN-tabs (ver Pruebas de Laboratorio). Discontinuar el tratamiento con sulfasalazina mientras espere los resultados de los análisis de sangre. Se ha observado oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina, sin embargo la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos. La sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico, la cual podría provocar alteraciones sanguíneas serias (por ej.: macrocitosis y pancitopenia). La administración a pacientes pediátricos con artritis reumatoidea juvenil sistémica puede producir una reacción similar a la enfermedad del suero; por lo tanto, la sulfasalazina no está recomendada en estos pacientes.

Se han informado infecciones graves, incluso septicemia fatal y neumonía. Algunas infecciones se asociaron con agranulocitosis, neutropenia o mielosupresión. Interrumpa el tratamiento con Azulfidine EN-tabs si un paciente manifiesta una infección grave. Monitoree de cerca a los pacientes para detectar la manifestación de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Azulfidine EN-tabs. Para el paciente que manifiesta una nueva infección durante el tratamiento con Azulfidine EN-tabs, realice una evaluación de diagnóstico rápida y completa de la infección y la mielosupresión. Se debe tener precaución cuando se considere la administración de sulfasalazina a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes o medicamentos concomitantes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Las reacciones severas de hipersensibilidad pueden incluir la afectación de órganos internos, tales como hepatitis, nefritis, miocarditis, síndrome similar a la mononucleosis (es decir, pseudomononucleosis), alteraciones hematológicas (incluyendo histocitosis hematofágica) y/o neumonitis, incluyendo infiltración eosinófila.

Se han informado reacciones cutáneas graves, algunas fatales, vinculadas al uso de la sulfasalazina. Estas incluyen dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Para el paciente, el riesgo más alto de estos episodios ocurre al principio del tratamiento; la mayoría de los eventos ocurren 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.
Se han informado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves y potencialmente mortales como exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos en pacientes que toman sulfasalazina. Las manifestaciones precoces de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden encontrarse incluso cuando la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas aparecen, el paciente debe evaluarse de inmediato. La sulfasalazina se debe suspender si no es posible establecer una causa distinta para los signos o síntomas.

PRECAUCIONES

GENERAL:

Azulfidine EN-tabs debería administrarse con precaución en pacientes con alergia severa o asma bronquial. Se debe mantener una adecuada ingesta de líquidos para prevenir la cristaluria y la formación de cálculos. En los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) debería observarse estrechamente la presencia de signos de anemia hemolítica. Esta reacción frecuentemente se relaciona con la dosis. Si ocurrieran reacciones tóxicas o de hipersensibilidad, Azulfidine EN-tabs debería suspenderse de inmediato. En casos aislados se ha observado que Azulfidine EN-tabs se eliminó sin desintegrarse. Si se observara esta situación, Azulfidine EN-tabs debería suspenderse de inmediato.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES:

Los pacientes deberían estar informados sobre la posibilidad de eventos adversos y la necesidad de cuidadosa supervisión médica. La aparición de dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia puede indicar una enfermedad hematológica seria. Si ocurriera cualquiera de los síntomas anteriores los pacientes deberán consultar con su médico. Los pacientes deberán ser instruidos para tomar Azulfidine EN-tabs en dosis divididas, preferentemente luego de las comidas, y tragar los comprimidos enteros. Además se debe advertir a los pacientes que la sulfasalazina puede producir decoloración amarillo-naranja de la orina o de la piel.

COLITIS ULCEROSA:

Los pacientes con colitis ulcerosa deberán ser advertidos que la remisión completa es rara y que el riesgo de recaída puede reducirse sustancialmente por la administración continua de Azulfidine EN-tabs en dosis de mantenimiento.

ARTRITIS REUMATOIDEA:

La artritis reumatoidea raramente remite, por lo cual puede ser necesaria la administración continua de Azulfidine EN-tabs. Los pacientes que requieran sulfasalazina deben ser sometidos a un exhaustivo seguimiento clínico para determinar la necesidad de continuar administrándola.

PRUEBAS DE LABORATORIO:
Deben controlarse inicialmente los resultados del hemograma, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos, y la función hepática, y luego cada dos semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Durante los siguientes 3 meses deben efectuarse controles periódicos una vez por mes. Posteriormente, tanto el hemograma como la función hepática deberán controlarse cada 3 meses, y de acuerdo a lo clínicamente indicado. También deberán realizarse análisis de orina y evaluaciones de la función renal en forma periódica durante el tratamiento con Azulfidine EN-tabs.
La determinación de los niveles séricos de sulfapiridina puede ser útil ya que las concentraciones superiores a 50 µg/ml aparentemente están asociadas a un aumento de la incidencia de reacciones adversas.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:
Se ha reportado absorción reducida de ácido fólico y digoxina cuando se usan concomitantemente con la sulfasalazina. Cuando se coadministraron dosis diarias de 2 g de sulfasalazina y dosis semanales de 7,5 mg de metotrexato a 15 pacientes con artritis reumatoidea en un estudio de interacción farmacológica, no se alteró la farmacocinética de los mismos.
Se administraron dosis diarias de 2 g de sulfasalazina (máximo 3 g) y dosis semanales de 7,5 mg de metotrexato (máximo 15 mg) en forma individual o en combinación a 310 pacientes con artritis reumatoidea en dos estudios clínicos controlados de 52 semanas de duración. El perfil de toxicidad general de la combinación reveló un aumento de la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales, particularmente náuseas, en comparación con la incidencia asociada a cada uno de los fármacos administrados en forma individual.

INTERACCIONES ENTRE EL FÁRMACO Y LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO:
Se han observado varios informes de una posible interferencia con las mediciones, mediante cromatografía líquida, de la normetanefrina urinaria que causa resultados falsos positivos en pacientes expuestos a la sulfasalazina o sus metabolitos, mesalamina/mesalazina.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:
Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral por dos años en ratas machos y hembras F344/N y el ratón B6C3F1. Se probó la sulfasalazina en dosis de 84 (496 mg/m^2), 168 (991 mg/m^2) y 337.5 (1991 mg/m^2) mg/kg/día en ratas. Se observó un aumento estadísticamente significativo de papilomas de células transicionales en la vejiga urinaria de ratas macho. En las ratas hembra, dos (4%) de las ratas tratadas con 337,5 mg/kg tuvieron papiloma de células transicionales en el riñón. En ratas, se ha encontrado aumento de la incidencia de neoplasias de vejiga y riñón, asociadas con un aumento de la formación de cálculos y de hiperplasia de las células epiteliales transicionales. En los estudios llevados a cabo en ratones, la sulfasalazina fue evaluada a 675 (2025 mg/m^2), 1350 (4050 mg/m^2) y 2700 (8100 mg/m^2) mg/kg/día. En ratones macho y hembra, se encontró mayor incidencia de adenoma o carcinoma hepatocelular, comparado con el grupo control.
La 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. Sin embargo, la sulfasalazina mostró una respuesta mutagénica equívoca en el ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón y rata y en el RBC periférico de ratón y en los ensayos de intercambio de cromátides hermanas, aberración cromosómica y de micronúcleo en linfocitos humanos.
Se observó alteración de la fertilidad en estudios efectuados en ratas en una dosis de 800 mg/kg/día (4800 mg/m^2). Se ha descripto oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. La suspensión de la medicación parece revertir estos efectos.

USO DURANTE EL EMBARAZO:
No existen estudios adecuados y bien controlados de sulfasalazina en mujeres embarazadas. Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces las dosis humanas de mantenimiento de 2 g/día con base en el área de superficie corporal y no han revelado, en las hembras, evidencia de alteración en la fertilidad ni daño en el feto debido a sulfasalazinaDebido a que

los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, el uso de sulfasalazina únicamente debe ser usado en el embarazo si es claramente necesario.
Se han informado casos de defectos del tubo neural en los recién nacidos de madres que estuvieron expuestas a la sulfasalazina durante el embarazo, pero no se estableció el rol de la sulfasalazina en estos defectos. Sin embargo, la sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico, lo que puede interferir con la administración de suplementos de ácido fólico (ver ADVERTENCIAS e Interacciones Medicamentosas) y disminuir el efecto de la suplementación con ácido fólico periconcepcional, que se ha demostrado que disminuye el riesgo de defectos del tubo neural.

Un estudio de 1455 embarazos asociados con exposición a sulfonamidas, incluyendo sulfasalazina, indicaron que este grupo de drogas parece no estar asociado con malformaciones fetales.
No se llevaron a cabo estudios clínicos para evaluar el efecto de la sulfasalazina en el desarrollo del crecimiento ni en la maduración funcional en los niños cuyas madres hayan recibido el medicamento durante el embarazo.

USO DURANTE LA LACTANCIA:
Azulfidine EN-tabs debe administrarse con precaución en mujeres que estén amamantando. Las sulfonamidas, incluso la sulfasalazina, están presentes en la leche humana. Se han encontrado cantidades no significativas de sulfasalazina en la leche, mientras que los niveles del metabolito activo de sulfapiridina son de alrededor del 30% al 60% de los que se encuentran en el suero materno. Se debe tener precaución, especialmente en el amamantamiento de lactantes prematuros o con deficiencia de G-6-PD. Existen reportes con datos limitados de heces con sangre o diarrea en niños que se amamantan de madres tratadas con sulfasalazina. En los casos reportados, las heces con sangre o diarrea en lactantes revirtieron luego de la interrupción de la sulfasalazina en la madre.

USO EN PEDIATRÍA:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Azulfidine EN-tabs en pacientes pediátricos menores de 2 años con colitis ulcerosa, en artritis reumatoidea juvenil. La seguridad y la eficacia de Azulfidine EN-tabs para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular en pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad está avalada por las evidencias de estudios clínicos adecuados y bien controlados realizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea. La extrapolación de los adultos con artritis reumatoidea a los niños con artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular se basa en las similitudes de la enfermedad y la respuesta al tratamiento entre estas dos poblaciones de pacientes. Los estudios publicados avalan la extrapolación de la seguridad y la eficacia de la sulfasalazina a la artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular.
Se ha reportado una alta frecuencia de eventos adversos en pacientes con la forma sistémica de artritis juvenil.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MAQUINARIAS:
Basados en el perfil farmacodinámico y el reporte de reacciones adversas, se presume que la sulfasalazina es segura y es improbable que produzca algún efecto sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinarias.
El efecto de sulfasalazina en la habilidad de manejo y el uso de maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más comúnmente asociadas al tratamiento con sulfasalazina en pacientes con colitis ulcerosa son: anorexia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, gastritis, y oligospermia aparentemente reversible. Esto ocurre en un tercio de los pacientes. Otras reacciones menos frecuentes son prurito, urticaria, rash, fiebre, anemia de los cuerpos de Heinz, anemia hemolítica y cianosis, las cuales pueden registrarse con una frecuencia de 1 en 30 pacientes o inferior. La experiencia sugiere que con una dosis diaria de 4 g o más o con niveles séricos totales de sulfapiridina superiores a 50 µg/ml, la incidencia de reacciones adversas tiende a aumentar.

Reacciones adversas similares fueron asociadas al uso de sulfasalazina en el tratamiento de artritis reumatoidea en adultos, aunque ha habido una mayor incidencia de algunas reacciones. En estudios de

artritis reumatoidea, se han reportado las siguientes reacciones adversas comunes: náuseas (19%), dispepsia (13%), rash (13%), cefaleas (9%), dolor abdominal (8%), vómitos (8%), fiebre (5%), mareos (4%), estomatitis (4%), prurito (4%), análisis de función hepática anormal (4%), leucopenia (3%), y trombocitopenia (1%).
Un informe reveló una tasa de supresión de la inmunoglobulina del 10%, la cual fue lentamente reversible y raramente estuvo acompañada de observaciones clínicas.
En general, las reacciones adversas en los pacientes con artritis reumatoidea juvenil son similares a las que se observan en los pacientes adultos con artritis reumatoidea, con excepción de la alta frecuencia de un síndrome similar a la enfermedad del suero en la artritis reumatoidea juvenil de curso sistémico (ver PRECAUCIONES, Uso en pediatría). En un estudio clínico se informó una tasa de supresión de la inmunoglobulina del 10% aproximadamente.
Si bien el listado que sigue incluye unas cuantas reacciones adversas que no se han informado con este fármaco específico, las similitudes farmacológicas entre las sulfonamidas requieren que cada una de estas reacciones sea considerada al administrar Azulfidine EN.

Reacciones adversas menos comunes o raras incluyen:

Discrasias en sangre: Anemia aplásica, agranulocitosis, anemia megaloblástica (macrocítica), púrpura, hipoprotrombinemia, metamoglobinemia, neutropenia congénita y síndrome mielodisplásico.

Reacciones de hipersensibilidad: Eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell) con daño corneal, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), anafilaxia, síndrome de enfermedad del suero, enfermedad interesticial del pulmón, neumonitis con o sin eosinofilia, vasculitis, alveolitis fibrosante, pleuritis, pericarditis con o sin taponamiento, miocarditis alérgica, poliarteritis nodosa, síndrome parecido al lupus eritematoso, hepatitis y necrosis hepática con o sin complejos inmunológicos, hepatitis fulminante, algunas veces resultando en transplante del hígado, parapsoriasis varioliformis aguda (síndrome de Mucha-Haberman), rabdomiólisis, fotosensibilización, artralgia, edema periorbital, inyección conjuntival y escleral y alopecia.

Reacciones gastrointestinales: Hepatitis, insuficiencia hepática, pancreatitis, diarrea con sangre, deterioro de la absorción del ácido fólico, deterioro de la absorción de digoxina, estomatitis, diarrea, dolores abdominales y enterocolitis neutropénica.

Reacciones del sistema nervioso central: Mielitis transversa, convulsiones, meningitis, lesiones temporales de la columna espinal posterior, síndrome de cola de caballo, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía periférica, depresión mental, vértigo, pérdida de la audición, insomnio, ataxia, alucinaciones, tinnitus y somnolencia.

Reacciones renales: Nefrosis tóxica con oliguria y anuria, nefritis, síndrome nefrótico, infecciones del tracto urinario, hematuria, cristaluria, proteinuria y síndrome urémico hemolítico.

Otras reacciones: Decoloración de la orina y decoloración de la piel.

Los sulfonamidas mantienen ciertas similitudes químicas con algunas sustancias bociógenas, diuréticos (acetazolamida y tiazidas) y agentes hipoglucémicos orales. La producción de bocio, diuresis e hipoglucemia se han observado raras veces en pacientes que reciben sulfonamidas.

La sensibilidad cruzada puede existir con estos agentes. Las ratas parecen ser especialmente susceptibles a los efectos bociogénicos de sulfonamidas y la administración a largo plazo ha producido neoplasias tiroideas en esta especie.

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN
Durante la etapa posterior a la aprobación del uso de productos que contienen (o se metabolizan en) mesalamina, en la práctica clínica, se han informado los eventos mencionados más abajo. Debido a que

se trata de informes voluntarios de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia. Se ha decidido incluir estos eventos debido a la combinación de gravedad, frecuencia de informe o potencial relación causal con la mesalamina:

Discrasias sanguíneas: pseudomononucleosis

Trastornos cardíacos: miocarditis

Trastornos hepatobiliares: informes de hepatotoxicidad, incluyendo aumento de los parámetros del hepatograma (SGOT/AST, SGPT/ALT, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina), ictericia, ictericia colestásica, cirrosis, hepatitis colestásica, colestasis y posible daño hepatocelular, incluyendo necrosis hepática e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos fueron fatales. También se informó un caso similar al síndrome de Kawasaki, que incluyó alteraciones de la función hepática.

Desórdenes del sistema inmune: anafilaxis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: deficiencia de folato

Infecciones e Infestaciones: colitis pseudomembranosa.

Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo: macrocitosis, pancitopenia.

Desórdenes del sistema nervioso: encefalopatía, neuropatía periférica, alteraciones del olfato.

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: infiltración eosinofílica, tos, disnea, dolor orofaríngeo

Desórdenes gastrointestinales: agravamiento de la colitis ulcerosa.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: angioedema, pustuloderma tóxica, eritema, exantema, líquen plano, fotosensibilidad, púrpura

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: síndrome de Sjögren.

Desórdenes renales y urinarios: nefritis intersticial, nefrolitiasis

Trastornos vasculares: palidez
Desórdenes generales y en el sitio de administración: edema facial.

Estudios de Diagnóstico: inducción de autoanticuerpos.

SOBREDOSIFICACION
Hay evidencias que la incidencia y severidad de la toxicidad seguida a la sobredosis está directamente relacionada con la concentración total en suero de sulfapiridina. Algunos síntomas de la sobredosis pueden ser náuseas, vómitos, malestar gástrico y dolores abdominales. En casos más severos, pueden observarse síntomas del sistema nervioso central tales como somnolencia, convulsiones. Las concentraciones de sulfapiridina en suero pueden ser utilizadas para monitorear el progreso de la recuperación de una sobredosis.
Los pacientes con deterioro de la función renal tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad seria.
El tratamiento es sintomático y de sostén y debe incluir la alcalinización de la orina. Se debe observar a los pacientes para detectar el desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia, las cuales deben ser tratadas apropiadamente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente menor de 25ºC. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN
Envases con 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº 33.651

Elaborado por Kemwell AB, Uppsala, Suecia.
Importado por Pfizer S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
LPD: 4/mar/2014

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000