

Nº Ref.:MT1201246/19

JMC/MVV/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25697/19

Santiago, 11 de noviembre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Dinka Joyce Basic Eissler, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1201246, de fecha de 21 de junio de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente para el producto farmacéutico AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg, Registro Sanitario Nº F-20757/19;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 21 de junio de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente para el registro sanitario Nº F-20757/19 del producto farmacéutico AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019062177418766, emitido por Tesorería General de la República con fecha 21 de junio de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al paciente para el producto farmacéutico **AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg**, registro sanitario Nº F-20757/19, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE® Comprimidos 500 mg.
(Sulfasalazina)

AZULFIDINE EN® Comprimidos con recubrimiento entérico 500 mg
(Sulfasalazina)

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO AUTORIZACIONES
REGISTRO SANITARIO

Este medicamento es para usted. No debe dárselo a ninguna otra persona.

FECHA 11.11.19
N° REF MT1201246/19

FIRMA PROFESIONAL [Firma]

1. COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN:

Azulfidine 500 mg: Cada comprimido no recubierto para administración oral contiene 500 mg de sulfasalazina.

Azulfidine EN 500 mg: Cada comprimido recubierto gastro-resistente para administración oral contiene 500 mg de sulfasalazina.

Excipientes:

Azulfidine 500 mg: ~~Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal anhidro, e.s.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Azulfidine-EN 500 mg: ~~Acetatoftalato de celulosa, Almidón pregelatinizado, Cera de abejas, Cera carnauba, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Monoestearato de glicerilo autoemulsionante, Macrogol 20000, Propilenglicol, Talco e.s.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Envases:

Azulfidine 500 mg: Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos en blíster pack de PVC/aluminio, impreso.

Azulfidine-EN 500 mg: Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos con recubrimiento entérico en blíster foil de aluminio/ PVC impreso o, frasco de polietileno de alta densidad con tapa rosca, que contiene comprimidos con recubrimiento entérico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

2. GRUPO FÁRMACO TERAPÉUTICO

Sulfasalazina es un agente antiinflamatorio. El modo de acción de sulfasalazina (SSZ) o sus metabolitos, ácido 5-amino salicílico (5-ASA) y sulfapiridina (SP), aún se está investigando, pero puede estar relacionado con las propiedades antiinflamatorias y/o inmunomoduladoras que se han observado en estudios.

3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Azulfidine EN y Azulfidine están indicados en el tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Azulfidine EN está indicada para el tratamiento sistémico de artritis reumatoidea del adulto, y artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Azulfidine EN y Azulfidine están indicados en Pioderma Gangrenoso.

4. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de sulfasalazina debe ajustarse individualmente de acuerdo con la tolerancia y respuesta al tratamiento del paciente.

Los comprimidos de Azulfidine EN deben tragarse enteros, preferiblemente después de las comidas, y no deben ser aplastados o quebrados.

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso en particular, no obstante las dosis recomendadas son:

Azulfidine – Azulfidine EN: Enfermedades inflamatorias del intestino

Terapia inicial adultos (incluidos ancianos): 1 a 2 g/día en 3 o más dosis divididas por igual. Aumentar gradualmente de 3 a 4 g por día.

Terapia de mantenimiento: 2 a 3 g/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Terapia inicial en niños (6 años o más): 40 a 60 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Terapia de mantenimiento: 20 a 30 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual.

Azulfidine EN: Artritis reumatoidea

Adultos (incluidos Ancianos): La dosis inicial es de 500 mg/día, aumentando en 500 mg.

Niños (6 años o más): 30 a 50 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales. Normalmente, la dosis máxima es de 2 g/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

5. CONTRAINDICACIONES

AZULFIDINE® y AZULFIDINE EN® está contraindicado en:

- Pacientes con obstrucción intestinal o urinaria.
- Pacientes con Porfiria.
- Pacientes hipersensibles a sulfasalazina, sus metabolitos, sulfonamidas, salicilatos cualquier otro componente del producto.
- No se deben usar Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) con excepción de ácido acetilsalicílico en el período inmediato a una cirugía de bypass coronario.

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Advertencias:**

- Usted debe consultar a su médico antes de usar AINEs (con excepción del ácido acetilsalicílico), si tiene o ha tenido alguna enfermedad del corazón (como angina de pecho, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca).
- Los comprimidos de sulfasalazina sólo podrían administrarse a pacientes con daño hepático o renal o discrasias sanguíneas después de realizar una valoración crítica.
- La presencia de signos clínicos tales como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura, o ictericia pueden ser indicativos de desórdenes sanguíneos serios. Si cualquiera de estos signos ocurre, el paciente debe buscar atención médica.
- Se han observado oligospermia e infertilidad en los hombres tratados con sulfasalazina; sin embargo, el retiro del fármaco parece revertir estos efectos.
- En pocas oportunidades, se han informado reacciones serias de la piel, algunas mortales, relacionadas al empleo de sulfasalazina, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe discontinuar el uso de sulfasalazina con la primera aparición de erupciones en la piel, lesiones mucosas o cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.
- En pacientes que toman varios medicamentos, incluida la sulfasalazina se han informado reacciones graves y potencialmente mortales de hipersensibilidad sistémica, como ~~el~~ la exantemaerupción medicamentosæ con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se presentan fiebre o linfadenopatía, el paciente debe evaluarse de inmediato. Se debe discontinuar el uso de sulfasalazina si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

- El uso en niños durante el inicio sistémico de la artritis reumatoide juvenil puede provocar una reacción parecida a la enfermedad del suero; por lo tanto, no se recomienda la sulfasalazina en estos pacientes.
- La sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede ocasionar deficiencia del ácido fólico (véase la Sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**), que puede provocar trastornos graves de la sangre (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia).
- Como con otras sulfonamidas, la sulfasalazina puede ocasionar hemólisis en los pacientes con deficiencia de glucosa-6--fosfato deshidrogenasa (G-6-PD).

Precauciones:

- Los comprimidos de sulfasalazina deberían ser administrados con precaución a los pacientes con alergia severa o asma bronquial.
- Se deberá mantener una adecuada ingesta de líquidos para prevenir cristaluria y la formación de cálculos.
- Usted debe tomar los comprimidos de sulfasalazina en dosis divididas uniformemente de preferencia después de las comidas.
- Puede producirse una decoloración naranja-amarilla de la orina o de la piel.
- Su médico deberá realizar recuentos de sangre total, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos, pruebas de la función hepática, antes de iniciar sulfasalazina, análisis de orina y una evaluación de la función renal durante el tratamiento para monitorear su terapia con sulfasalazina.
- Es posible que la sulfasalazina o sus metabolitos interfieran con la absorbancia ultravioleta. Es posible también que cause interferencia con algunos ensayos de laboratorio que utilizan nicotinamida adenina dinucleótido o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. Se debe tener precaución cuando se interpreten estos resultados de laboratorio en pacientes que reciben sulfasalazina (véase Sección 7. Interacción con otros medicamentos).
- Se han informado infecciones severas asociadas con mielosupresión, incluyendo sepsis y neumonía.
- Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras se encuentran en tratamiento con sulfasalazina deben ser cuidadosamente monitoreados.
- La administración de sulfasalazina debe ser discontinuada si el paciente desarrolla alguna infección severa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

- Se debe tener precaución al considerar el uso de sulfasalazina en pacientes con historial de infecciones recurrentes o crónicas o que tengan alguna condición subyacente que los predisponga a infecciones.
- Las reacciones severas de hipersensibilidad pueden comprometer órganos internos, como casos de hepatitis, nefritis, miocarditis, síndrome tipo-mononucleosis (por ej. pseudomononucleosis), anormalidades hematológicas (incluyendo histiocitosis hematófaga), y/o neumonitis incluyendo infiltración eosinofílica.

7. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Se ha reportado una absorción reducida de ácido fólico y digoxina cuando dichos agentes fueron administrados concomitantemente con sulfasalazina.

La coadministración de sulfasalazina oral y metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea no alteró la disposición farmacodinámica ~~de la droga~~ del medicamento. Sin embargo, se reportó un incremento en la incidencia de eventos gastrointestinales, especialmente náuseas.

Se ha reportado que el uso conjunto de sulfasalazina con mercaptopurina o azatioprina (prodroga de la mercaptopurina) ha producido supresión de la médula ósea y leucopenia.

Los pacientes que reciben hipoglicemiantes orales y sulfasalazina deben ser estrechamente vigilados.

La sulfasalazina forma quelatos con hierro, lo que se traduce en disminución de la absorción de sulfasalazina.

La administración conjunta con antibióticos (p.ej. ampicilina, neomicina, rifampicina y etambutol), puede reducir el efecto de sulfasalazina, por inhibición del metabolismo bacteriano a nivel intestinal.

Las resinas de intercambio colestiramina y colestipol se unen a sulfasalazina y sus metabolitos.

En pacientes expuestos a sulfasalazina o a su metabolito, mesalamina/mesalazina, se han observado numerosos reportes de posibles interferencias con la medición, por cromatografía líquida, de normetanefrina urinaria provocando un resultado falso positivo al examen.

Es posible que la sulfasalazina o sus metabolitos interfieran con la absorbancia ultravioleta, en particular a 340 nm, y es posible también que cause interferencia con algunos ensayos de laboratorio que utilizan NAD(H) o NADP(H) para medir la absorbancia ultravioleta alrededor de dicha longitud de onda. Ejemplos de tales ensayos pueden incluir la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la creatina-quinasa muscular/cerebral (CK-MB), la glutamato deshidrogenasa (GLDH), el amoníaco, la tiroxina o la glucosa. Consulte con el laboratorio de análisis acerca de la metodología utilizada. Se debe tener precaución cuando se interpreten estos resultados de laboratorio en pacientes que reciben sulfasalazina. Los resultados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

se deben interpretar en conjunto con los hallazgos clínicos (véase Sección 6. Advertencias y Precauciones).

8. REACCIONES ADVERSAS

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

Clase de órgano del sistema de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Se desconoce	Meningitis aséptica, colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuente	Leucopenia
	Infrecuente	Trombocitopenia**†
	Se desconoce	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pseudomononucleosis*†, anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmunológico	Se desconoce	Anafilaxis*, enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y del sistema nutricional	Frecuente	Pérdida de apetito
	Se desconoce	Deficiencia de ácido fólico*†
Trastornos psiquiátricos	Infrecuente	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, dolor de cabeza, trastornos en el gusto
	Se desconoce	Encefalopatía, neuropatía periférica, trastornos en el olfato
Trastornos del oído y el laberinto:	Frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Se desconoce	Miocarditis*†, pericarditis, cianosis
Trastornos vasculares	Se desconoce	Palidez*†
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuente	Tos
	Infrecuente	Disnea
	Se desconoce	Neumopatía intersticial*, infiltración eosinófila, alveolitis fibrosante, dolor orofaríngeo*†
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Malestar gástrico, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea*, vómitos*
	Se desconoce	Agravamiento de la colitis ulcerativa*, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Infrecuente	Ictericia*†
	Se desconoce	Falla hepática*, hepatitis fulminante*, hepatitis**†, hepatitis colestásica*, colestasis*
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Frecuente	Púrpura*†, prurito
	Infrecuente	Alopecia, urticaria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

	Se desconoce	Hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*† **, necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell)**†, síndrome de Stevens-Johnson**†, exantema erupción, dermatitis exfoliativa**†, angioedema* pustulodermia tóxica, liquen plano, fotosensibilidad, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos	Frecuente	Artralgia
	Se desconoce	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Proteinuria
	Se desconoce	Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, nefrolitiasis*, hematuria, cristaluria**†
Trastornos en el sistema reproductivo y los senos	Se desconoce	Oligospermia reversible**†
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Fiebre†
	Infrecuente	Edema facial
	Se desconoce	Decoloración amarilla de la piel y de líquidos corporales*
Investigaciones	Infrecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Se desconoce	Inducción de auto anticuerpos
Categorías de la frecuencia: Muy frecuente ≥1/10; frecuente ≥1/100 a <1/10; infrecuente ≥1/1000 a <1/100; poco frecuente ≥1/10000 a <1/1000; muy poco frecuente <1/10000; se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles) * RAM identificadas post-comercialización **† véase la sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones especiales		

Si usted nota algún efecto indeseable que no se mencione en este prospecto, por favor consulte a su médico o químico-farmacéutico.

9. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los estudios de reproducción en ratas y conejos han revelado que no hay evidencia de daño al feto. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sulfasalazina oral inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia. Ha habido informes acerca de bebés con anomalía congénita del tubo neural de madres que habían sido expuestas a la sulfasalazina durante el embarazo, aunque no se ha establecido el rol de la sulfasalazina en estas anomalías. Debido a que la posibilidad de daño no puede ser descartada por completo, sólo debe usarse sulfasalazina durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Lactancia



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg**

Se encontraron en la leche materna sulfasalazina y sulfapiridina en niveles bajos. Se debe tener cuidado, particularmente si está en lactancia de infantes prematuros o con deficiencia de G-6-PD. Se han informado heces con sangre o diarrea en los niños que fueron amamantados de madres que tomaban sulfasalazina. En los casos en donde se informó este desenlace, las heces con sangre o la diarrea desaparecieron en el niño luego de la discontinuación de sulfasalazina en la madre.

10. SOBREDOSIS

Los síntomas más comunes de sobredosis, similar al de las sulfonamidas, son náuseas y vómitos. Los pacientes con función renal deteriorada tienen un riesgo mayor de toxicidad seria. El tratamiento es sintomático y debe ser de soporte, incluyendo alcalinización de la orina. Los pacientes deben ser observados para el desarrollo de metahemoglobinemia o sulfahemoglobinemia. Si éstos ocurren, tratar apropiadamente.

11. PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

Guarde **AZULFIDINE®** y **AZULFIDINE EN®**-comprimidos en su envase original, protegido del calor, luz y humedad a no más de 25°C. No use este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

CONDICIÓN DE VENTA:

VENTA BAJO RECETA MÉDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A.

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión ~~5.0~~ 6.0

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Para mayor información acerca de **AZULFIDINE®** y **AZULFIDINE EN®**, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.

LL_PLD_Chi_CDSv~~5.0~~ 6.0 ~~06-Jun-2013~~ 23Abr2019 v1.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**