



SAVAL

Eurozina-Re Sulfasalazina 500 mg 100 Comprimidos





EUROZINA-RE Comprimido con Recubrimiento Entérico

Laboratorio: SAVAL

Acciones:

Acciones:

- Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene: Sulfasalazina 500 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato, Povidona, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio Vegetal, Laca Amarillo FD&C #5 (36%), Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo, Talco, Citrato de Trietilo, Dióxido de Silicio, Behenato de Glicerilo, c.s.
- Eurozina y Eurozina-RE están indicadas en los siguientes casos: En el tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). Indicada en pioderma gangrenoso. Para el tratamiento sistémico de artritis reumatoide en adultos y artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.
- **Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción de sulfasalazina y sus metabolitos (ácido 5-amino-salicílico y sulfapiridina) aún está bajo investigación, pero puede que esté relacionado 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 alta concentración relativa que alcanza fluidos serosos, hígado y paredes intestinales, como se demostró en la literatura con estudios aurradiográficos en animales. En colitis ulcerativa, la literatura indica que en estudios utilizando administración rectal de sulfasalazina, sulfapiridina y ácido 5-amino-salicílico indican que la principal acción terapéutica puede residir en la porción de ácido 5-amino-salicílico de la molécula. La contribución relativa de la droga parenteral y los metabolitos principales en la artritis reumatoidea se desconoce. **Perfil farmacocinético:** *Absorción:* Entre el 10 - 15% de una dosis de sulfasalazina se absorbe en el intestino delgado como fármaco inalterado. Parte de la sulfasalazina absorbida se excreta por vía biliar en el intestino. El resto de una dosis oral de sulfasalazina alcanza el colon sin experimentar transformación, donde el enlace azo es desdoblado por acción de la flora intestinal formando sulfapiridina y ácido 5-amino-salicílico. La sulfapiridina se absorbe rápidamente en el colon. Sólo una pequeña porción de ácido 5-amino-salicílico presente en el colon es absorbida. Tras la administración oral de una dosis única de 2 g de sulfasalazina a adultos sanos, el peak de concentración plasmática promedio de 14 µg/ml de sulfasalazina se alcanzó al cabo de 1.5-6 horas. El peak de concentración plasmático promedio de 21 µg/ml de sulfapiridina se alcanzó al cabo de 6-24 horas. La concentración media plasmática de sulfapiridina total (sulfapiridina y sus metabolitos) tiende a ser mayor en pacientes denominados acetiladores lentos que en acetiladores rápidos. La literatura indica que en un estudio en pacientes con colitis que recibieron sulfasalazina en dosis entre 3-6 g diarios, las concentraciones plasmáticas medias en los acetiladores rápidos fueron 17.6 µg/ml de sulfasalazina, 31 µg/ml de sulfapiridina total, y 1 µg/ml de ácido 5-amino-salicílico. En los acetiladores lentos, las concentraciones plasmáticas medias fueron 18.7 µg/ml de sulfasalazina, 53.7 µg/ml de sulfapiridina total, y 1 µg/ml de ácido 5-amino-salicílico. Concentraciones plasmáticas de sulfapiridina total por encima de 50 µg/ml parecen estar relacionadas con los efectos adversos, mientras que concentraciones de 20-50 µg/ml de sulfapiridina total con la mejoría clínica. *Distribución:* Después de la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado para sulfasalazina fue 7.5±1.6 l. La sulfasalazina tiene alta conjugación a albúmina (>99.3%), mientras que sulfapiridina sólo tiene 70% de unión a proteínas. La acetilsulfapiridina, principal metabolito de sulfapiridina, tiene aproximadamente 90% de unión de proteínas en el plasma. Sólo pequeñas cantidades de sulfasalazina inalterada se excretan en la leche, pero las concentraciones de sulfapiridina en la leche son aproximadamente de 30-60% de las concentraciones plasmáticas. La



sulfasalazina inalterada, sulfapiridina y sus metabolitos, y el ácido 5-amino-salicílico y su metabolito acetilado atraviesan la placenta. **Metabolismo:** La sulfasalazina es metabolizada por las bacterias intestinales a sulfapiridina y a ácido 5-amino-salicílico. Aproximadamente un 15% de una dosis de sulfasalazina es absorbida como parenteral y es metabolizada en cierto grado en el hígado a las mismas 2 especies. La sulfapiridina también puede ser metabolizada a 5-hidroxi-sulfapiridina y a N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. El ácido 5-amino-salicílico es metabolizado principalmente en el hígado e intestino a N-acetil-5-ácido aminosalicílico por una ruta dependiente de fenotipo sin acetilación. Debido a los bajos niveles en el plasma producidos por ácido 5-amino-salicílico después de la administración oral, no es posible tener estimaciones confiables de la vida media en el plasma. **Excreción:** La sulfapiridina y el ácido 5-amino-salicílico absorbidos y sus metabolitos son eliminados primariamente en la orina como metabolitos libres o como conjugados glucurónidos. La mayoría del ácido 5-amino-salicílico permanece dentro del lumen colónico y es excretado como tal y como ácido 5-amino-salicílico acetilado en las heces. La depuración calculada de sulfasalazina después de la administración intravenosa fue 1 l/hr. La depuración renal estimada es de 37% del clearance total. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** **Género:** Aparentemente el género no tiene efectos sobre las tasas de patrón de los metabolitos de sulfasalazina, sulfapiridina y ácido 5-amino-salicílico. **Población anciana:** Pacientes ancianos con artritis reumatoidea mostraron una prolongada vida media para sulfasalazina, sulfapiridina y sus metabolitos. Las consecuencias clínicas a esto son desconocidas. **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:** **Carcinogénesis:** La literatura indica estudios de carcinogenicidad oral por 2 años en ratas machos y hembras, rata B344/N y ratón B6C3F1. Se testeó 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 incremento estadísticamente significativo en la incidencia de papilomas celulares transicionales en la vejiga urinaria de las ratas machos. En las hembras, 2 (4%) de las ratas con 337.5 mg/kg tuvieron papiloma celular transicional en el riñón. El incremento de la incidencia de neoplasmas en la vejiga urinaria y riñón de las ratas fue también asociado con un incremento en la formación de cálculos renales e hiperplasia del epitelio celular transicional. Para el estudio en ratón, se testeó sulfasalazina en 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) y 2700 (8100 mg/m²) mg/kg/día. La incidencia del adenoma hepatocelular o carcinoma en ratones machos y hembras fue significativamente mayor que los controles en todas las dosis aprobadas. **Mutagénesis:** En la literatura se observa que la sulfasalazina no mostró mutagenicidad en el ensayo de mutación severa bacteriana (test AMES) o en el ensayo de la célula de linfoma L51784 en el ratón en el gen HGPRT. Sin embargo, sulfasalazina mostró respuesta mutagénica equivocada en el ensayo de micronúcleo de ratón y médula espinal de rata y RBC periférico de ratón y en el intercambio de cromátidas hermanas, aberración cromosomal y ensayo de micronúcleos en linfocito obtenidos de humanos. **Deterioro de la fertilidad:** En la literatura se describe deterioro de la fertilidad masculina en estudios reproductivos realizados en ratas con dosis 800 mg/kg/día (4800 mg/m²). Se describieron oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. El retiro de la droga parece tener efectos reversibles.

- **Vía de administración:** Oral. **Dosis:** Según prescripción médica. La dosis de sulfasalazina debe ajustarse individualmente de acuerdo con la tolerancia y respuesta al tratamiento del paciente. Los comprimidos de Eurozina-RE debe tragarse enteros, preferiblemente después de las comidas, y no deben ser aplastados o quebrados. **Tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino con sulfasalazina- RE comprimidos y comprimidos no recubiertos:** **Adultos (incluidos ancianos): Enfermedad activa:** Iniciar el tratamiento con 1 a 2 g/día en 3 o más dosis divididas por igual. Aumentar gradualmente 3 a 4 g/día. **Mantenimiento de la remisión:** 2 a 3 g/día en 3 o más dosis divididas por igual. **Niños a partir de 6 años: Enfermedad activa:** 40 a 60 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual. **Mantenimiento de la remisión:** 20 a 30 mg/kg/día en 3 o más dosis divididas por igual. **Tratamiento de artritis reumatoidea del adulto con sulfasalazina- RE comprimidos:** **Adultos (incluidos ancianos):** La dosis inicial es de 500 mg/día, aumentando en 500 mg cada semana hasta llegar a 2 g/día administradas en 2 a 4 dosis.



El tratamiento durante 12 semanas puede ser necesario en algunos pacientes antes que se observen beneficios clínicos. La dosis diaria puede aumentarse a 3 g si la respuesta clínica después de 12 semanas es insuficiente, pero se recomienda un monitoreo cuidadoso para las dosis de más de 2 g/día. **Tratamiento de artritis reumatoide juvenil con sulfasalazina-RE comprimidos:** Niños a partir de 6 años: 30 a 50 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales. Normalmente, la dosis máxima es de 2 g/día. Para reducir la posible intolerancia gastrointestinal, comenzar con un cuarto a un tercio de la dosis prevista de mantenimiento y aumentar semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 1 mes.

- Se han reportado los siguientes efectos adversos en pacientes que están en tratamiento con sulfasalazina: **Infecciones e infestaciones:** Meningitis aséptica, colitis pseudo membranosa, parotiditis. **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:** Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia. **Trastornos del sistema inmune:** Enfermedad del suero, anafilaxia, poliartritis nudosa. **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Pérdida del apetito, hipoproteinemia. **Trastornos psiquiátricos:** Depresión, alucinaciones, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso:** Mareos, encefalopatía, dolor de cabeza, neuropatía periférica, trastornos olfativos, trastornos del gusto, ataxia, convulsiones, lesión pasajera de la columna posterior, mielitis transversa. **Trastornos auditivos y del laberinto:** Tinnitus. **Trastornos oculares:** Infiltración escleral y conjuntival. **Trastornos cardíacos:** Pericarditis, cianosis, miocarditis. **Trastornos respiratorios, torácico y mediastinal:** Alveolitis fibrosante, enfermedad intersticial del pulmón, infiltración eosinofílica, tos, disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Dolor abdominal, agravamiento de la colitis ulcerativa, malestar gástrico, diarrea, náuseas, pancreatitis, vómitos, estomatitis. **Trastornos hepatobiliares:** Insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, hepatitis. **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:** necrosis epidérmica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustuloderma tóxico, alopecia, eritema, exantema, dermatitis exfoliativa, lichen planus, fotosensibilidad, prurito, urticaria. **Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo:** Lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjögren, artralgia. **Trastornos renal y urinario:** Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, cristaluria, hematuria, proteinuria. **Trastornos del sistema reproductivo y mamario:** Oligospermia reversible, infertilidad. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Edema facial, fiebre amarilla, decoloración de la piel y de los fluidos corporales. **Investigaciones:** Inducción de auto-anticuerpos, elevación de las enzimas hepáticas.
- Eurozina y Eurozina-RE están contraindicadas en pacientes con: Hipersensibilidad conocida a sulfasalazina, sus metabolitos o cualquier otro componente del producto, así como sulfonamidas o salicilatos. Porfiria. Pacientes con obstrucción intestinal o urinaria.
- Se deben realizar conteos sanguíneos completos (incluyendo conteo diferencial de glóbulos blancos), prueba de función hepática, y evaluación de la función renal (incluyendo análisis de orina) en todos los pacientes antes del inicio de la terapia con sulfasalazina y frecuentemente durante los primeros 3 meses de terapia. Después de eso, se deben hacer monitoreos como se indicó clínicamente. La presencia de signos clínicos tales como dolor de garganta, fiebre, anemia, púrpura o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina puede indicar mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Descontinúe el tratamiento con sulfasalazina mientras se espera los resultados de la prueba de sangre. **El uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** Sulfasalazina no debe administrarse en pacientes con deterioro hepático o deterioro de la función renal o con discrasia sanguíneas, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo. Sulfasalazina se debe dar con precaución en pacientes con alergia severa o asma bronquial. Sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia, resultando potencialmente en trastornos sanguíneos serios (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia). Como otras sulfonamidas, sulfasalazina puede causar hemólisis, en pacientes con



deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD). Debido a que sulfasalazina causa cristaluria y formación de piedras en el riñón, se debe mantener la ingesta de fluido adecuado. Puede ocurrir oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. La discontinuación de la droga parece revertir estos efectos a los 2 ó 3 meses. **Uso**

pediátrico: El uso en niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico puede resultar en una enfermedad del suero como reacción; por lo tanto, sulfasalazina no se recomienda en estos pacientes.

- **Embarazo y lactancia:** *Embarazo:* La literatura describe estudios de reproducción en ratas y conejos que 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 de ácido fólico y puede causar deficiencia. 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:* 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.
- La sulfasalazina puede interaccionar con los siguientes medicamentos: **Acido fólico:** El tratamiento con sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico. Esto origina la disminución de las concentraciones de ácido fólico, que puede desembocar en una deficiencia o en una exacerbación de una deficiencia previa causada por una enfermedad o embarazo. La deficiencia de ácido fólico, podría provocar alteraciones sanguíneas graves (macrocitosis y pancitopenia). Esto hace precisa la administración de ácido fólico o folínico. **Digoxina:** Se han descrito casos de reducción en la absorción de digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes cuando se administró de forma concomitante con sulfasalazina. **Antibióticos:** La administración conjunta con antibióticos (tales como ampicilina, neomicina, rifampicina y etambutol) pueden reducir el efecto de sulfasalazina por inhibición parcial del metabolismo bacteriano debido a la reducción de la flora del tracto gastrointestinal. **Hierro:** Su administración conjunta con sulfasalazina origina quelatos que pueden conducir a la mala absorción de sulfasalazina pero no de sulfapiridina. **Calcio:** Se ha notificado que el tratamiento concomitante de sulfasalazina con gluconato de calcio puede retrasar la absorción de sulfasalazina. **Tiopurina 6-mercaptopurina/azatioprina:** Debido a que la sulfasalazina inhibe la tiopurina metiltransferasa, se han notificado casos de supresión de médula ósea y leucopenia cuando se administró conjuntamente tiopurina 6-mercaptopurina o su precursor, azatioprina, con sulfasalazina. **Resinas de intercambio aniónico:** Las resinas de intercambio aniónico (tales como colestipol y colestiramina) se unen a sulfasalazina y sus metabolitos en el intestino. **Diurético/hipoglicemiantes orales:** Las sulfonamidas poseen ciertas similitudes químicas con la acetazolamida, con algunos diuréticos (como las tiazidas), y con hipoglicemiantes orales. La aparición de bocio, aumento de la diuresis e hipoglucemia es ocasional. Puede aparecer sensibilidad cruzada con estos agentes. **Medicamentos con elevada unión a proteínas:** Su administración concomitante con fármacos que presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas como metotrexato, fenilbutazona o sulfinpirazona pueden intensificar el efecto de sulfasalazina. Se ha notificado un incremento en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, especialmente náuseas. **Ciclosporina:** La combinación de sulfasalazina y ciclosporina puede reducir las concentraciones de ciclosporina posiblemente por una interacción con el citocromo P450. Por este motivo, será necesario un control y ajuste de la dosis. **Medicamentos hepatotóxicos:** Si la combinación de sulfasalazina con un fármaco hepatotóxico no se puede evitar, la función hepática deberá ser estrechamente monitorizada.
- 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. **Tratamiento general de la sobredosis:** 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 estos ocurren, tratar apropiadamente.

- Envases conteniendo 50 y 100 comprimidos.