

Nº Ref.:MT1023362/18

GZR/RBSA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 20474/18

Santiago, 3 de octubre de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Eduardo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1023362, de fecha de 12 de julio de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg (SULFASALAZINA), Registro Sanitario Nº F-20757/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 12 de julio de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-20757/14 del producto farmacéutico AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg (SULFASALAZINA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018071252940778, emitido por Tesorería General de la República con fecha 12 de julio de 2018; 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 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg (SULFASALAZINA)**, registro sanitario Nº F-20757/14, 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 COMUNIQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZULFIDINE® Comprimidos 500 mg.
(Sulfasalazina)

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

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

AZULFIDINE, AZULFIDINE EN.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Sulfasalazina.

Comprimidos orales

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

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

Para excipientes ver Sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Oral: comprimidos, comprimidos gastro-resistentes.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos están indicados en el tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).^{1,2,3,4,5,6,7}

Sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos están indicados en Pioderma Gangrenoso.

Sulfasalazina EN-comprimidos está indicada para el tratamiento sistémico de artritis reumatoidea



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

del adulto^{8,9,10,11,12,13,14}, y artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.^{15,16}

4.2 Posología y método de administración

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

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

Tratamiento sistémico de las enfermedades inflamatorias del intestino con sulfasalazina EN-comprimidos y comprimidos no recubiertos:⁵⁴

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.

Uso en niños (6 años o más):

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 sistémico de artritis reumatoidea del adulto, y artritis reumatoide juvenil poliarticular con sulfasalazina EN-comprimidos:

Adultos (incluidos Ancianos):^{8,9,10,11,12,22}

La dosis inicial es de 500 mg/día, aumentando en 500 mg cada semana hasta llegar a 2 g/día administrada 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 suficiente, pero se recomienda un monitoreo cuidadoso para las dosis de más de 2 g/día.

Niños (6 años o más):^{15,16}

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 un mes (**véase Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

4.3 Contraindicaciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

Sulfasalazina está contraindicada para pacientes con:

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

-Porfiria²¹

-Pacientes con obstrucción intestinal o urinaria

-Pacientes pediátricos menores de 2 años

-Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, sulfasalazina no debe administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a ácido acetilsalicílico u otro AINEs. En casos raros se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

-No deben usarse AINEs con excepción de ácido acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Se han informado infecciones severas asociadas con mielosupresión, incluyendo sepsis y neumonía.⁶⁷ Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras se encuentran en tratamiento con sulfasalazina deben ser cuidadosamente monitoreados. La administración de sulfasalazina debe ser descontinuada si el paciente desarrolla alguna infección severa. 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.

Se deben realizar conteos sanguíneos completos (incluyendo conteos diferencial de glóbulos blanco), prueba de función de hígado, 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.²² Descontinúe el tratamiento con sulfasalazina mientras se espera los resultados de la prueba de sangre.

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.^{23,24,25}

Sulfasalazina se debe dar con precaución en pacientes con alergia severa o asma bronquial.²³

Las reacciones severas de hipersensibilidad pueden comprometer órganos internos, como casos de hepatitis, nefritis, miocarditis, síndrome tipo-mononucleosis (por ej. pseudomononucleosis),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

anormalidades hematológicas (incluyendo histiocitosis hematofágica), y/o neumonitis incluyendo infiltración eosinofílica.⁶⁷

~~En pocas oportunidades, se han informado reacciones serias en la piel, algunas mortales, relacionadas al empleo de sulfasalazina, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁶⁵ Al parecer, los pacientes corren un riesgo mayor a estas reacciones en la etapa temprana del tratamiento, comenzando, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes del tratamiento. Se debe discontinuar el uso de sulfasalazina con la primera aparición de erupciones en la piel, lesiones mucosas o cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.~~

Las reacciones graves y potencialmente mortales de hipersensibilidad sistémica, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se han informado en pacientes que toman varios medicamentos, incluida la sulfasalazina.⁶⁵ Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden presentarse aunque la erupción no sea evidente. Si se presentan dichos signos o síntomas, 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.

En pocas oportunidades se han informado reacciones serias en la piel, algunas mortales, relacionadas al empleo de sulfasalazina, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁶⁵ Al parecer, los pacientes corren un riesgo mayor a estas reacciones en la etapa temprana del tratamiento, comenzando, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes del tratamiento. Se debe discontinuar el uso de sulfasalazina con la primera aparición de erupciones en la piel, lesiones mucosas o cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

Uso en niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico puede resultar en una enfermedad del suero como reacción^{16,30}, por lo tanto, sulfasalazina no se recomienda en estos pacientes.

Sulfasalazina oral inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia (**ver Sección 4.6 Embarazo y lactancia**)^{26,27}, resultando potencialmente en trastornos sanguíneos serios (por ejemplo, macrocitosis y pancitopenia).^{28,29}

Como con otras sulfonamidas, sulfasalazina puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-PD).²³

Debido a que sulfasalazina causa cristaluria y formación de piedras en el riñón, se debe mantener la ingesta de fluido adecuado.²⁵

Puede ocurrir oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina.^{31,32} La discontinuación de la droga parece revertir estos efectos a los 2 ó 3 meses.^{33,34}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se ha reportado absorción disminuida de digoxina, resultando en niveles de suero no terapéuticos cuando fue usado concomitantemente con sulfasalazina oral.⁴⁸

Debido a la inhibición de metiltransferasa tiopurina (TPMT) por sulfasalazina se ha reportado supresión de la médula espinal y leucopenia cuando se usaron concomitantemente sulfasalazina oral y tiopurina 6-mercaptopurina o su prodroga, azatioprina.^{49,50}

La coadministración de sulfasalazina oral y metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea no alteró la disposición farmacodinámica de la droga.⁵¹ Sin embargo, se reportó un incremento en la incidencia de eventos gastrointestinales, especialmente náuseas.^{52,53}

Las sulfonamidas presentan ciertas semejanzas estructurales con algunos hipoglicemiantes orales. Ya que se ha reportado hipoglicemia en pacientes que han recibido sulfonamidas, los pacientes que reciben sulfasalazina e hipoglicemiantes 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.⁶⁷

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactanciaEmbarazo

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 (véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales**).

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.⁶⁵ Debido a que la posibilidad de daño no puede ser descartada por completo, sólo debe usarse sulfasalazina durante el embarazo si es estrictamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

necesario.^{35,36,37,38}

Lactancia

Se encontraron en la leche materna sulfasalazina y sulfapiridina en niveles bajos.^{39,40,41,42} 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.^{63,64}

4.7. Efectos en la capacidad de manejo y el uso de maquinarias

El efecto de sulfasalazina en la capacidad de manejo y el uso de maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8. Efectos no deseados

Se han reportado los siguientes eventos en pacientes que reciben sulfasalazina:^{43,46}

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	Leucocitopenia
	Infrecuente	Trombocitopenia**†
	Se desconoce	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pseudomononucleosis*†67, anemia hemolítica, macrocitosis, anemia megaloblástica
Trastornos del sistema inmunológico	Se desconoce	Anafilaxis*65, enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y del sistema nutricional	Frecuente	Pérdida de apetito
	Se desconoce	Deficiencia de ácido fólico*†67
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*†67, pericarditis, cianosis
Trastornos vasculares	Se desconoce	Palidez*†67

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuente	Tos
	Infrecuente	Disnea
	Se desconoce	Neumopatía intersticial* ^{55,56} , infiltración eosinófila, alveolitis fibrosante, <u>dolor orofaríngeo</u> * ^{†67}
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Malestar gástrico, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea* ⁵⁵ , vómitos* ⁵⁵
	Se desconoce	Agravamiento de la colitis ulcerativa* ^{45,46,47} , pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Infrecuente	Ictericia* ^{†67}
	Se desconoce	Falla hepática* ⁵⁵ , hepatitis fulminante* ⁵⁵ , hepatitis** [†] , <u>hepatitis colestásica</u> * ⁶⁷ , colestasis* ⁶⁷
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Frecuente	<u>Púrpura</u> * ^{†67} , prurito
	Infrecuente	Alopecia, urticaria
	Se desconoce	Hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)* ^{†55} **, necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell)** [†] , síndrome de Stevens-Johnson** [†] , exantema, dermatitis exfoliativa** [†] , angioedema* ⁶⁵ , pustulodermia tóxica, liquen plano, fotosensibilidad, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectores	Frecuente	Artralgia
	Se desconoce	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Proteinuria
	Se desconoce	Síndrome nefrótico, nefritis intersticial, <u>nefrolitiasis</u> * ⁶⁷ , 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* ⁴⁴
Investigaciones	Infrecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Se desconoce	Inducción de autoanticuerpos
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 y precauciones especiales		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

Las sulfonamidas comparten ciertas semejanzas químicas con algunos agentes bociógenos, diuréticos (acetazolamida y las tiazidas), y los agentes hipoglicemiantes. La producción de bocio, diuresis y la hipoglucemia han ocurrido raramente en pacientes que reciben sulfonamidas. Podría existir reacción cruzada con estos agentes. Las ratas parecen ser especialmente susceptibles a los efectos bociogénicos de las sulfonamidas y la administración a largo plazo ha producido malignidad en las glándulas tiroideas en esta especie.

4.9 Sobredosis

Los síntomas más comunes de sobredosis, similar al de las sulfonamidas, son náuseas y vómitos. En casos más avanzados, se pueden observar síntomas del Sistema Nervioso Central tales como somnolencia, convulsiones, etc. Los pacientes con función renal deteriorada tienen un riesgo mayor de toxicidad seria.⁵⁴ 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Efectos farmacodinámicos

El modo de acción de sulfasalazina (SSZ) o sus metabolitos, ácido 5-amino-salicílico (5-ASA) y sulfapiridina (SP), está aún bajo investigación, pero puede estar 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 en fluidos serosos, hígado y paredes intestinales, como se demostró en estudios auto-radiográficos en animales. En colitis ulcerativa, los estudios clínicos usando la administración rectal de SSZ, SP y 5-ASA han indicado que la principal acción terapéutica puede residir en la porción de 5-ASA de la molécula. La contribución relativa de la droga base y los metabolitos principales en la artritis reumatoidea se desconoce.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios in vivo han indicado que la biodisponibilidad absoluta de SSZ administrada oralmente es menor al 15% de la droga base. En el intestino, SSZ es metabolizada por las bacterias intestinales a SP y 5-ASA. De las dos especies, SP es relativamente bien absorbida desde el intestino y altamente metabolizada, mientras que 5-ASA es mucho menos absorbida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

Absorción: Después de la administración oral de 1 g de SSZ a 9 hombres saludables, menos del 15% de una dosis de SSZ es absorbida como droga base. Se han encontrado concentraciones detectables de SSZ en suero en sujetos saludables a los 90 min., después de la ingesta. Las concentraciones máximas de SSZ ocurren entre 3 y 12 horas posteriores a la ingesta, siendo la media máxima de la concentración ($6 \mu\text{g/mL}$) en 6 horas.

En comparación, los niveles máximos en el plasma de SP y 5-ASA ocurren aproximadamente 10 horas después de la dosis. Este tiempo más prolongado es indicativo del tránsito gastrointestinal en el intestino delgado, donde ocurre el metabolismo mediado por bacterias. El SP es aparentemente bien absorbido desde el colon, con una biodisponibilidad estimada de 60%. En este mismo estudio, el 5-ASA es mucho menos bien absorbido desde el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad estimada de 10 a 30%.

Distribución: Después de la inyección intravenosa, el volumen de distribución calculado (V_{dss}) para SSZ fue $7,5 \pm 1,6$ L. El SSZ tiene alta conjugación a la albúmina (>99,3%), mientras que el SP solo tiene 70%. La acetilsulfapiridina (AcSP), el principal metabolito de SP tiene aproximadamente 90% de conjugación a las proteínas en el plasma.

Metabolismo: Como se mencionó anteriormente la SSZ es metabolizado por las bacterias intestinales a SP y 5-ASA. Aproximadamente 15% de una dosis de SSZ es absorbida como droga base y es metabolizada en cierto grado en el hígado a las mismas dos especies. La vida media en el plasma, observada para sulfasalazina intravenosa es $7,6 \pm 3,4$ horas. La ruta principal del metabolismo de SP es por acetilación a la forma AcSP. La tasa de metabolismo de SP a AcSP depende del fenotipo acetilador. En los acetiladores rápidos, el promedio de la vida media en el plasma de SP es 10,4 horas, mientras que en los acetiladores lentos es 14,8 horas. El SP también puede ser metabolizado a 5-hidroxi-sulfapiridina (SPOH) y N-acetil-5-hidroxi-sulfapiridina. El 5-ASA 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 5-ASA después de la administración oral, no es posible tener estimaciones confiables de la vida media en el plasma.

Excreción: Las SP y 5-ASA absorbidas y sus metabolitos son eliminados primariamente en la orina como metabolitos libres o como conjugados glucurónidos. La mayoría del 5-ASA permanece dentro del lumen colónico y es excretado como 5-ASA y acetil-5-ASA en las heces. La depuración calculada de SSZ después de la administración intravenosa fue 1 L/h. La depuración renal fue estimada en 37% del clearance total.

5.3. Datos de seguridad preclínicos

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral por dos años en ratas machos y hembras, rata F344/N y ratón B6C3F1. Se testeó 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 incremento estadísticamente significativo en la incidencia de papilomas celulares transicionales en la vejiga urinaria de las ratas machos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

En las hembras, dos (4%) de las ratas con 337,5 mg/kg tuvieron papiloma celular transicional de 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 probadas.

La sulfasalazina no mostró mutagenicidad en el ensayo de mutación reversa bacterial (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 equívoca 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 linfocitos obtenidos de humanos.

Se observó deterioro de la fertilidad masculina en estudios reproductivos realizados en ratas con dosis de 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Azulfidine Comprimidos 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: ~~Acetofalato de celulosa, Almidón pregelatinizado, Cera de abejas, Cera carnauba, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Monoestearato de glicerilo autoemulsionante, Macrogol 20000, Propilenglicol, Taleo, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

N/A

6.3 Periodo de eficacia

Azulfidine Comprimidos 500 mg: ~~60 meses.~~ De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

Azulfidine-EN 500 mg: ~~36 meses en blíster y 60 meses en frasco.~~ De acuerdo a lo aprobado en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

6.5 Contenido y naturaleza del envase

Azulfidine Comprimidos 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.

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 5.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

7. Referencias

1. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1: 1094-1096.
2. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 437-442.
3. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Control trial of sulphasalazine in maintenance treatment for ulcerative colitis. *Lancet* 1965; 1: 185-188.
4. Dissanayake MW, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment in ulcerative colitis with sulphasalazine (salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923-926.
5. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 232-240.
6. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869.
7. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms, H et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
8. Pinals RS, Kaplan SB, Lawson JG, Hepburn B. Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1427-1434.
9. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 702-713.
10. Skosey JL. Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1988; 16: 5-8.
11. Nuvér-Zwart IH, van Riel PLCM, van de Putte LBA, Gribnau FWJ. A double-blind comparative trial of sulfasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: Evidence of an earlier effect of sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 389-395.
12. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis: A 48 week, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1501-1509.
13. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259-266.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

14. ACR Clinical Guidelines Committee. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
15. van Rossum MAJ, Fiselier TJW, Franssen MJAM, Zwinderman AH, ten Cate R et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816.
16. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 360-366.
17. Hanke P, Schulz U. Erfahrungen mit der rectalen Azulfidine-therapie. *Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin* 1971; 28: 292-293.
18. Watkinson G. The medical treatment of ulcerative colitis. *Postgraduate Medical Journal* 1968; 44: 696-707.
19. Fruhmorgen P, Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis, and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid, and descending colon. *Hepato-Gastroenterology* 1980; 27: 473-476.
20. Palmer KR, Goepal JR, Holdsworth CD. Sulphasalazine retention enemas in ulcerative colitis: A double-blind trial. *Br Med J* 1981; 282: 1571-1573.
21. Scarlett YV, Brenner DA, Bloomer JR. Hepatic porphyrias. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2: 78-102.
22. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50: 137-156.
23. Pullar T. Adverse effects of sulphasalazine. *Adverse Drug Reactions Toxicology Review* 1992; 11: 93-109.
24. Barbour VM, Williams PF. Nephrotic syndrome associated with sulphasalazine (letter). *Br Med J* 1990; 301: 818.
25. Erturk E, Casamento JB, Guertin KR et al. Bilateral acetylsulfapyridine nephrolithiasis associated with chronic sulfasalazine therapy. *J Urol* 1994; 151: 1605-1606.
26. Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ. Role of sulphasalazine in the aetiology of folate deficiency in ulcerative colitis. *Gut* 1981; 22: 456-461.
27. Grindulis KA, McConkey B. Does sulphasalazine cause folate deficiency in rheumatoid arthritis? *Scand Rheumatol* 1985; 14: 265-270.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

28. Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1986; 293: 1407.
29. Logan ECM, Williamson LM, Ryrie DR. Sulphasalazine associated pancytopenia may be caused by acute folate deficiency. *Gut* 1986; 27: 868-872.
30. Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 85-88.
31. Riley SA, LeCarpetier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: Results of mesalazine substitution. *Gut* 1987; 28: 1008-1012.
32. Birnie GG, McLeod TIF, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male fertility. *Gut* 1981; 21: 452-455.
33. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981; 22: 445-451.
34. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: Studies in man and rat. *Gut* 1984; 25: 1078-1084.
35. Ostensen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 486-503.
36. Mogadam M, Dobbins WO, Koerlitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76.
37. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S et al. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Chapter 21. Antimicrobial and Antiparasitic Agents. PSG Publishing Company, Littleton, MA. Edited by Kaufman DW; 1977: 296-313.
38. Jarnerot G. Review: Fertility, sterility and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 1-4.
39. Azad Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979; 2: 1553.
40. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 869-871.
41. Berlin CM, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulfapyridine and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1: 31-39.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

42. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 137-142.
43. Periodic Safety Update Report for Sulfasalazine dated 18 April 1997, covering the time period from 6 October 1991 through 6 October 1996.
44. Riley SA, Flegg PJ. Contact lens staining due to sulfasalazine. *Lancet* 1986; 1: 972.
45. Schwartz AG, Targan SR. Sulfasalazine-induced exacerbation of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1982; 306: 409-412.
46. Adler RD. Sulfasalazine-induced exacerbation of ulcerative colitis. (Letter) *N Engl J Med* 1982; 307: 315.
47. Ruppin H, Domschke S. Acute ulcerative colitis – a rare complication of sulfasalazine therapy. *Heptogastroenterology* 1984; 31: 192-193.
48. Juhl RP, Summers RW, Guillory JK, Blaug SM, Cheng FH, Brown DD. Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 387-394.
49. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mecaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 456-459.
50. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski, CL, Mays DC, Loftus EV, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656-664.
51. Haagsma CJ, Russel FGM, Vree TB, Van Riel PLCM, Van De Putte LBA. Combination of methotrexate and sulphasalazine in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetic analysis and relationship to clinical response. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 195-200.
52. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van De Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Clin Rheumatol* 1997; 36: 1082-1088.
53. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S, Paimela L, Rau R, Zeidler H, Leirisalo-Repo M, Peldan K. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-225.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZULFIDINE COMPRIMIDOS 500 mg

54. Mosby's GenRx. Sulfasalazine. 2001, 11th edition.
55. Sulfasalazine 2.5 Clinical Overview, 08 September 2008.
56. Chaudhuri, S., Sulfasalazine Cumulative Safety Review Through 15 June 2007, 10 December 2007.
57. Azulfidine EN-Tabs sulfasalazine delayed release tablets. USPI Revised October 2009
58. Rains P, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50(1): 137-56.
59. Akil M, Amos RS. Rheumatoid arthritis-II: treatment. *British Medical Journal* 1995; 310:652-55.
60. Jobanputra P. BSR DMARD monitoring guidelines: sulfasalazine. *Rheumatology* 2008; 47:1587-88.
61. Amos RS, Pullar, T, Bax DE, et al. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *British Medical Journal* 1986; 293:420-23.
62. Jobanputra P, Amarasena R, Maggs F, et al. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis: a case series from a local surveillance of serious adverse events. *BMS Musculoskeletal Disorders* 2008; 9:48:1-7.
63. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea-A possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986; 5:316-17.
64. Sulfasalazine 2.5 Clinical Overview, April 2011.
65. Module 2.5 Clinical Overview in Support of Sulfasalazine CDS Updates (Addition of ADRs anaphylaxis and angioedema, information related to SCAR and DRESS to warnings and precautions, and information related to neural tube defect in pregnancy and lactation). Pfizer Inc. September 2012.
66. Module 2.5 Clinical Overview in Support of Sulfasalazine CDS Updates (Addition of ADR frequencies to section 4.8 of the CDS). Pfizer Inc. September 2012.
67. Module 2.5 Clinical Overview in Support of Sulfasalazine CDS Updates. Pfizer Inc. June 2013.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL