

MODELO DE BULA

AZULFIN®

sulfassalazina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos gastro-resistentes - Caixa com 60 comprimidos

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de AZULFIN (gastro-resistente) contém:

sulfassalazina..... 500 mg

excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

* Excipientes: Croscarmelose sódica, Dimeticona, Dióxido de titânio, Estearato de magnésio, Lactose, Polisorbato, Polividona, Água deionizada, Corante Laca amarelo 5 FD&C, Corante Laca amarelo 6 FD&C, Polietilenoglicol, Eudragite, Talco, Trietilcitrate.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: AZULFIN contém sulfassalazina e é um importante medicamento no tratamento das Colites Ulcerativas e na Artrite Reumatóide.

Cuidados de armazenamento: AZULFIN deve ser mantido em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e ao abrigo da luz e umidade.

Prazo de validade: Não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade de AZULFIN está impresso na embalagem e é de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. O uso durante a gravidez somente pode ser feito sob exclusiva prescrição e supervisão médica. Durante a amamentação não se recomenda o uso de AZULFIN.

AZULFIN não pode ser administrado em crianças com idade abaixo de dois anos.

Cuidados de administração: Siga rigorosamente as recomendações de seu médico e a dosagem prescrita. Não aumente as dosagens nem altere o tratamento sem o conhecimento de seu médico. Tome os comprimidos de preferência após as refeições, com um copo

cheio de água. Durante o tratamento, tome bastante líquido, conforme a orientação de seu médico.

Evite a exposição excessiva ao sol ou lâmpada com luz ultravioleta.

A sua urina pode mudar e cor durante o tratamento.

Os comprimidos revestidos de AZULFIN devem ser tomados inteiros. Não os quebre nem mastigue.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico se ocorrer qualquer reação desagradável durante o tratamento. As reações mais comuns são falta de apetite, dor de cabeça, náuseas, vômitos, distensão abdominal. Pode ocorrer também coceira, urticária, erupções cutâneas, febre, palidez ou amarelecimento dos olhos e da pele, e reações mais graves, que exigem imediata redução das doses ou suspensão do tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Foram relatadas diminuição da absorção de ácido fólico e de digoxina quando administradas concomitantemente com sulfassalazina.

Contra-indicações e precauções: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. AZULFIN é contra-indicado a pacientes que apresentam alergias à sulfassalazina, às sulfonamidas ou aos salicilatos. Pacientes com obstrução urinária ou intestinal não devem ser tratados com este medicamento.

Durante todo o tratamento, mantenha-se sob o controle do seu médico e faça regularmente todos os exames solicitados.

O produto AZULFIN contém o corante amarelo FD&C nº 5 que pode causar reações de natureza alérgica entre as quais asma brônquica e urticária em pessoas suscetíveis.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO;
PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Modo de ação

A sulfassalazina (AZULFIN) é utilizada nos tratamentos dos distúrbios intestinais inflamatórios e na artrite reumatóide. Seu nome químico é ácido 5-[[p-(2-piridilsulfamoil) fenil]azo] salicílico. O seu modo de ação encontra-se ainda sob investigação. Entretanto, pode ser relacionado com as propriedades imunossupressoras observadas em animais nos modelos *in vitro*, com a sua afinidade com o tecido conjuntivo, e/ou com a concentração relativamente elevada encontrada nos fluidos plasmáticos, no fígado e nas paredes intestinais, como demonstrado nos estudos auto-radiográficos em animais. A sulfassalazina (AZULFIN) tem sido descrita também como um excelente veículo por transportar seus principais metabólitos - sulfapiridina e ácido 5-aminosalicílico - até o colo, onde tem sido reportada a ação local de ambos. Devido a seus metabólitos, os efeitos adversos, o tratamento e as precauções são similares aos relativos às sulfonamidas.

Estudos clínicos recentes utilizando a administração retal de sulfassalazina e de seus metabólitos, indicaram que a maior ação terapêutica se deve ao ácido 5-aminosalicílico.

Farmacocinética

Após a administração oral, AZULFIN é parcialmente absorvido e extensivamente metabolizado. Um terço da dose de sulfassalazina administrada, é absorvida no intestino delgado. O restante passa ao colo e é lisado (presumivelmente pelas bactérias intestinais) em seus componentes: sulfapiridina (SP) e ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). A maior parte da sulfapiridina liberada é absorvida, enquanto somente cerca de um terço do 5-ASA é absorvido, sendo o restante excretado nas fezes. A distribuição, metabolismo e excreção da sulfassalazina e de seus dois componentes é a seguinte:

SULFASSALAZINA - concentrações detectáveis no plasma foram encontradas em indivíduos sadios em 90 minutos após a ingestão de única dose de 2 g em comprimidos. A concentração máxima ocorre entre 1,5 a 6 horas, o pico de concentração média (14 mcg/mL) ocorrendo em 3 horas. Pequenas quantidades de sulfassalazina são excretadas inalteradas na urina.

SULFAPIRIDINA - Após a absorção e distribuição, a sulfapiridina é acetilada e hidroxilada no fígado, e então conjugada com o ácido glicurônico. Após a ingestão de 2 g de sulfassalazina em comprimidos, por voluntários sadios, a sulfapiridina e seus vários metabólitos aparecem no plasma em 3 a 6 horas. A concentração máxima de SP total ocorre entre 6 a 24 horas, e a concentração plasmática máxima (21 mcg/mL) em 12 horas. A recuperação de sulfassalazina e dos seus metabólitos sulfapiridínicos na urina de

voluntários sadios, 3 dias após a administração de dose única de 2 g em comprimidos, é em média de 91%.

ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO (mesalazina) - A concentração plasmática de 5-ASA em pacientes com colite ulcerativa foi encontrada desde 0 a 4 mcg/mL, principalmente na forma de molécula livre. A recuperação deste composto na urina foi principalmente na forma acetilada.

A concentração plasmática média de sulfapiridina total, isto é, SP e seus metabólitos, tende a ser significativamente maior em pacientes que são acetiladores lentos, o que pode exigir a redução da dosagem para evitar toxicidade.

INDICAÇÕES

Gastroenterologia

AZULFIN é indicado no tratamento da retocolite ulcerativa inespecífica. Colite ulcerativa média ou moderada. Como terapia adjuvante na Colite Ulcerativa Severa. Doença de Crohn.

Reumatologia

AZULFIN é indicado no tratamento da artrite reumatóide e espondilite anquilosante.

AZULFIN em comprimidos revestidos gastro-resistentes, é indicado particularmente aos pacientes que não podem tomar comprimidos simples devido à intolerância gastrointestinal, e naqueles em que há evidência de que a intolerância não é primariamente devida a níveis sanguíneos elevados de sulfapiridina e de seus metabólitos, como por exemplo, pacientes sofrendo náuseas, vômitos, etc., quando tomando as primeiras doses da droga ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos.

Em crianças abaixo de dois anos de idade.

Na obstrução urinária ou intestinal.

Pacientes com porfiria não devem receber sulfonamidas, pois há relatos de que estas drogas podem precipitar um ataque agudo.

ADVERTÊNCIAS

Somente após uma avaliação crítica deve-se usar AZULFIN em pacientes com dano hepático ou renal ou, com discrasias sanguíneas. Mortes associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas em relação a reações de hipersensibilidade, agranulocitose, anemia

aplástica, outras discrasias sanguíneas, dano renal ou hepático, alterações musculares irreversíveis ou do SNC e alveolite fibrosa. A presença de evidências clínicas de dor de garganta, febre, púrpura ou icterícia podem ser indicações de problemas sanguíneos sérios. Contagem sanguínea completa tanto quanto análise de urina com exame microscópico cuidadoso, devem ser realizados frequentemente nos pacientes em tratamento com AZULFIN. Oligospermia e infertilidade foram observadas em homens em tratamento com sulfassalazina. A interrupção do uso da droga parece reverter estes efeitos.

O produto AZULFIN contém o corante amarelo FD&C nº 5 que pode causar reações de natureza alérgica entre as quais asma brônquica e urticária em pessoas suscetíveis.

PRECAUÇÕES

Gerais

AZULFIN deve ser administrado com cuidado em pacientes com alergia severa ou asma bronquial. Deve ser mantida a administração adequada de líquidos de modo a prevenir a cristalúria e a formação de cálculos. Pacientes com deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase, devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de anemia hemolítica. Esta reação é frequentemente dose-relacionada. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram reações tóxicas ou hipersensibilidade. Nos casos isolados em que comprimidos de AZULFIN não se desintegram e forem expelidos inteiros, pode ser devido a falta de esterases intestinais nesses pacientes. Nestes casos a administração dos comprimidos revestidos deve ser interrompida imediatamente.

Gravidez

Estudos de reprodução realizados em ratas e coelhas com doses acima de 6 vezes a dose em humanos, não revelaram evidências de alterações na fertilidade ou danos ao feto. Entretanto não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O produto só deve ser usado nesses casos se a avaliação médica concluir que é absolutamente necessário.

Não foram realizados também, estudos sobre os efeitos da sulfassalazina sobre o crescimento e maturação funcional de crianças cujas mães receberam a droga durante a gravidez.

A sulfassalazina e a sulfapiridina atravessam a barreira placentária. Embora a sulfapiridina tenha mostrado pobre capacidade de deslocar a bilirrubina, deve ser considerado o potencial de icterícia nuclear do recém-nascido.

Um caso de agranulocitose foi relatado em criança cuja mãe tomou sulfassalazina e prednisona durante a gravidez.

Amamentação

As sulfonamidas são excretadas no leite materno. No recém-nascido elas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação com as proteínas plasmáticas e podem causar icterícia nuclear. Não se recomenda o uso da sulfassalazina durante a amamentação.

Pediatria

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da droga em crianças com idade inferior a dois anos.

Exames de laboratório

O progresso da doença durante o tratamento deve ser avaliado por critérios clínicos, incluindo a presença de febre, alteração de peso, grau e frequência da diarreia e sangramento, tanto quanto por sigmoidoscopia e avaliação das amostras por biópsia. A determinação dos níveis plasmáticos de sulfassalazina pode ser realizada desde que concentrações maiores do que 50 mcg/mL parecerem associadas com o aumento da incidência de reações adversas. Pacientes em tratamento com AZULFIN devem ser submetidos com frequência à contagem sanguínea completa e análise de urina com exame microscópio cuidadoso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatadas diminuição da absorção de ácido fólico e de digoxina quando administradas concomitantemente com sulfassalazina.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas mais comuns, associadas com a sulfassalazina são anorexia, cefaléia, náuseas, vômitos, distensão abdominal e oligospermia aparentemente reversível. Estas reações ocorrem em cerca de um terço dos pacientes.

As reações adversas menos frequentes são: rash cutâneo, prurido, urticária, febre, Heinz body anemia, anemia hemolítica e cianose, que podem ocorrer numa frequência de um para cada 30 pacientes ou menos. A experiência sugere que com uma dosagem diária de 4 g ou mais, ou com um nível de sulfapiridina total no soro de cerca de 50 mcg/mL, a incidência de reações adversas tende a aumentar. A lista seguinte inclui algumas reações adversas que não foram especificamente reportadas com a droga, entretanto a similaridade farmacológica entre as sulfonamidas requer que essas reações sejam consideradas quando for administrada a sulfassalazina.

Reações que podem ocorrer raramente, em cerca de 1: 1000 pacientes, são:

DISCRASIAS SANGUÍNEAS: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia megaloblástica (microcítica), púrpura, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplástica.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, necrólise epidermal (Síndrome de Lyell) com comprometimento da córnea, anafilaxia, síndrome da doença do soro, pneumonite com ou sem eosinofilia, vasculite, alveolite fibrosa, pleurite, pericardite, miocardite alérgica, poliarterite nodosa, L.E síndrome, hepatite ou necrose hepática, parapsoríase varioliforme aguda, artralgia, rabdomiólise, fotosensibilização, edema periorbital, alopecia.

REAÇÕES GASTROINTESTINAIS: hepatite, pancreatite, diarreia sanguinolenta, diminuição da absorção de ácido fólico e da digoxina, estomatite, diarreia, dores abdominais e enterocolite neutropênica.

REAÇÕES DO SNC: mielite transversa, convulsões, meningite, lesões transitórias da coluna espinal posterior, neuropatia periférica, depressão mental, vertigem, perda da audição, insônia, ataxia, alucinações, tinito e sonolência.

REAÇÕES RENAIAS: nefrose tóxica com oligúria e anúria, nefrite, síndrome nefrótica, hermatúria, cristalúria, proteinúria, e síndrome hemolítica-urêmica.

OUTRAS: descoloração da urina e da pele.

As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com alguns produtores de bócio, com diuréticos (azetazolamida e tiazidas) e com agentes hipoglicêmicos orais. Raramente, pode ocorrer bócio, diurese e hipoglicemia em pacientes recebendo sulfonamidas. Pode ocorrer sensibilidade cruzada com estes agentes. Os ratos parecem ser especialmente suscetíveis aos efeitos bociogênicos das sulfonamidas e a administração prolongada produziu malignidade da tireóide nestas espécies.

Interação com exames de laboratório: A presença de sulfassalazina ou de seus metabólitos nos fluidos orgânicos, não foram reportados como passíveis de interferir com os exames de laboratório.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem de AZULFIN deve ser ajustada de acordo com as reações e tolerâncias individuais. O produto deve ser administrado em doses divididas igualmente a cada período de 24 horas; os intervalos entre as doses noturnas não devem exceder 8 horas. Sempre que possível, os comprimidos devem ser administrados após as refeições e, com copo cheio de água. Experiências sugerem que com dosagens diárias de 4 g ou mais, a incidência de reações adversas tende a crescer; portanto, pacientes que estejam recebendo essa dosagem devem ser cuidadosamente observados e advertidos sobre o aparecimento dessas reações.

Vários regimes de dessensibilização foram relatados como efetivos em diferentes grupos de pacientes. Sobre a reinstituição da terapia, os regimes compreendem semelhantemente uma dose diária total de 50 a 250 mg, as quais a cada 4 a 7 dias após, são dobradas até que se alcance o nível terapêutico desejado.

Se houver recorrência dos sintomas de sensibilidade, a administração do produto deve ser descontinuada. A dessensibilização não deve ser tentada nos pacientes com história de agranulocitose ou que tenham sofrido reação anafilactóide durante ou previamente ao curso do tratamento com AZULFIN.

Doses Usuais

Tratamento Inicial

Iniciar com 3 a 4 g diárias em doses divididas igualmente. Em alguns casos é mais prudente iniciar o tratamento com dosagem menor, por exemplo 1-2 g diárias, para diminuir efeitos gastrointestinais adversos. Se as doses diárias necessárias para alcançar os efeitos desejados excederem 4 g deve-se considerar o risco aumentado de toxicidade.

Tratamento de Manutenção

2 g diárias

A resposta ao tratamento e os ajustes da dosagem devem ser determinados através de exames periódicos. Geralmente é necessário continuar a administração, mesmo quando os sintomas clínicos, incluindo diarreia, já estiverem controlados. Quando o exame endoscópico confirmar uma melhora satisfatória a dosagem é reduzida ao nível de manutenção. Se a diarreia ocorrer, a dosagem deve ser elevada para os níveis efetivos anteriores. Se os sintomas ocorrerem após os primeiros dias de tratamento, serão devidos provavelmente ao aumento dos níveis plasmáticos totais de sulfapiridina, e podem ser aliviados com a administração da metade da dose, a qual pode ser aumentada gradualmente após alguns dias. Se os sintomas persistem, a droga deve ser descontinuada por cinco a sete dias, reinstituindo-se o tratamento com a menor dose diária.

DOSE LIMITE: Para adultos é de 12 g/dia ou 500 mg a cada hora.

CONDUTA NA SUPERSODAGEM

Há evidência de que a incidência e a gravidade da toxicidade estão diretamente relacionadas com a concentração plasmática total de sulfapiridina. Sintomas de superdosagem podem incluir náuseas, vômitos, distensão gástrica e dores abdominais. Em casos mais avançados, podem ser observados sintomas do SNC como sonolência convulsões, etc. A concentração plasmática de sulfapiridina pode ser usada para monitorar o progresso da recuperação da superdosagem.

A experiência sugere que com uma dosagem diária de 4 g ou mais, ou com níveis totais de sulfapiridina plasmática de cerca de 50 mcg/mL, a incidência das reações adversas tende a aumentar.

Não foi possível determinar a LD 50 oral em animais de laboratório, como camundongos, pois que a maior dose diária pode ser administrada (12 g/kg) sem provocar a morte. Doses de 16 g por dia foram administradas a pacientes sem causar mortalidade.

Conduta na superdosagem

É indicada a lavagem gástrica ou emese seguida de catárticos. Alcalinizar a urina. Se a função hepática for normal administrar fluidos. Se houver anúria, restringir fluidos e sais e tratar adequadamente. Nos casos de bloqueio renal completo por cristais, pode ser indicada a cauterização dos ureteres. O baixo peso molecular da sulfassalazina e de seus metabólitos pode facilitar a sua remoção por diálise. Nos casos de agranulocitose, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e o paciente hospitalizado, instituindo-se terapia apropriada.

Nos casos de reações de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Estas reações podem ser controladas por anti-histamínicos e, se necessário, por corticosteróides sistêmicos. Quando o médico decidir autorizar a reinstituição do tratamento, os procedimentos de dessensibilização devem ser instituídos em aproximadamente duas semanas após a interrupção do AZULFIN e, após o desaparecimento dos sintomas (ver Posologia e Modo de Usar).

PACIENTES IDOSOS

Nos idosos a possível ocorrência de reações adversas severas, exige observação e avaliação cuidadosa do estado geral do paciente, e controle freqüente durante o tratamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide Cartucho

Reg. MS nº 1.0118.0124

Farmacêutico Responsável: Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano - CRF SP nº 7179

Centro de Atendimento ao Consumidor

0800 16 5678

APSEN FARMACÊUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP
CNPJ: 62.462.015/0001-29
INDÚSTRIA BRASILEIRA