

Anexo A

SALAZOPRIN

BULA DO PROFISSIONAL

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimido revestido

sulfassalazina - 500 mg



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

SALAZOPRIN
sulfassalazina - 500 mg
Comprimido revestido

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SALAZOPRIN
sulfassalazina

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de liberação retardada de 500 mg. Caixa com 20 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada contém:

sulfassalazina..... 500 mg

Excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: lactose, povidona, croscarmellose sódica, talco, estearato de magnésio, álcool etílico, polivinilacetato fosfato, ácido esteárico purificado, talco, trietilcitrato, dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio, amarelo de quinolina laca de alumínio, álcool isopropílico e cloreto de metileno.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para os seguintes casos:

- a) tratamento da colite ulcerativa de leve a moderada, e como terapia adjuvante para colite ulcerativa grave;
- b) para prolongar o intervalo de remissão entre ataques agudos de colite ulcerativa;
- c) pacientes com artrite reumatoide que responderam inadequadamente a salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroidais;
- d) pacientes pediátricos com artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular que responderam a salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroidais.

SALAZOPRIN em comprimidos revestidos de liberação retardada é indicado particularmente aos pacientes que não podem tomar comprimidos simples devido à intolerância gastrointestinal, e naqueles em que há evidências de que a intolerância não é primariamente devido a concentrações plasmáticas elevadas de sulfapiridina e seus metabólitos; como por exemplo, pacientes que apresentam náuseas e vômitos quando tomam as primeiras doses do medicamento ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos adversos gastrointestinais.

Em pacientes com artrite reumatoide ou artrite reumatoide juvenil, repouso e fisioterapia devem ser continuados conforme indicados.

Ao contrário dos anti-inflamatórios, **SALAZOPRIN** não produz uma resposta imediata. Tratamento concomitante com analgésicos e/ou anti-inflamatórios não esteroidais é recomendado até, pelo menos, o efeito de **SALAZOPRIN** estar aparente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

A segurança e eficácia da sulfassalazina para o tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular em pacientes pediátricos com idades entre 6 e 16 anos é suportada por evidências de estudos adequados e bem controlados em pacientes adultos com artrite reumatoide. A extrapolação dos resultados de estudos clínicos de adultos com artrite reumatoide para crianças com artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular é baseada em semelhanças na doença e na resposta à terapia entre essas duas populações de pacientes.

Estudos publicados apoiam a extrapolação da segurança e eficácia da sulfassalazina para artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular (van Rossum MAJ, et al. *Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Arth Rheum 1998; 41:808-816 e Imundo LF, Jacobs JC. *Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 1996; 23:360-366) (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O modo de ação da sulfassalazina (SSZ) ou seus metabólitos, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) e sulfapiridina (SP), ainda está sob investigação, mas pode estar relacionado com propriedades anti-inflamatórias e/ou imunomoduladoras que foram observadas em modelos animais e in vitro; à sua afinidade pelo tecido conjuntivo, e/ou à concentração relativamente alta que é atingida em fluidos serosos, no fígado e nas paredes intestinais, como demonstrado em estudos autorradiográficos em animais. Na colite ulcerativa, estudos clínicos utilizando administração retal de SSZ, SP e 5-ASA indicaram que a principal ação terapêutica pode ser do 5-ASA, sendo que a contribuição relativa do fármaco inalterado (sulfassalazina) e dos principais metabólitos na artrite reumatoide são desconhecidos.

Farmacocinética

Estudos in vivo indicaram que a biodisponibilidade absoluta da SSZ administrada por via oral é menos de 15% para o fármaco inalterado. No intestino, SSZ é metabolizada por bactérias intestinais para SP e 5-ASA, sendo que SP é relativamente bem absorvida no intestino e altamente metabolizada, enquanto o 5-ASA é muito menos absorvido.

Absorção

Após administração oral de 1g de SSZ a 9 homens saudáveis, menos de 15% de uma dose de SSZ foi absorvida como fármaco inalterado. Concentrações séricas detectáveis de SSZ foram encontradas em indivíduos saudáveis no intervalo de 90 minutos após a ingestão. A concentração máxima de SSZ ocorreu entre 3 e 12 horas pós-ingestão, com o pico médio de concentração (6 µg/ml) ocorrendo em 6 horas. Em comparação, os níveis plasmáticos máximos de SP e 5-ASA ocorreram, aproximadamente, em 10 horas após a administração. Este tempo mais longo para alcançar o pico é indicativo do trânsito gastrointestinal para a porção do intestino distal, onde ocorre o metabolismo mediado por bactérias. SP, aparentemente, foi bem absorvida no cólon, com biodisponibilidade estimada de 60%. Neste mesmo estudo, 5-ASA foi menos absorvido no trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade estimada de 10% a 30%.

Distribuição

Após a injeção intravenosa, o volume de distribuição (V_{dss}) calculado para SSZ foi de 7,5 ± 1,6 L. SSZ é altamente ligada à albumina (>99,3%), enquanto a SP é apenas cerca de 70% ligada à albumina. Acetilsulfapiridina (AcSP), principal metabólito da SP, é aproximadamente 90% ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Conforme mencionado acima, a SSZ é metabolizada por bactérias intestinais para SP e 5-ASA. Aproximadamente 15% de uma dose de SSZ é absorvida como fármaco inalterado e é metabolizada em alguma extensão no fígado para os mesmos metabólitos. A meia-vida plasmática observada para a sulfassalazina intravenosa é de 7,6 + 3,4 horas. A principal via de metabolismo da SP é via acetilação para formar AcSP. A taxa de metabolismo de SP para AcSP é dependente do fenótipo acetilador. Em acetiladores rápidos, a meia-vida plasmática média de SP é de 10,4 horas, enquanto em acetiladores lentos é de 14,8 horas. A SP também pode ser metabolizada a 5-hidroxi-sulfapiridina (SPOH) e N-acetil-5-hidroxisulfapiridina. O 5-ASA é metabolizado primariamente no fígado e intestino para o ácido N-acetil-5-aminosalicílico através de uma via de não acetilação fenótipo-dependente. Devido aos baixos níveis plasmáticos produzidos por 5-ASA após administração oral, não é possível estimar a meia-vida plasmática de forma confiável.

Excreção

SP e 5-ASA absorvidos e seus metabólitos são primariamente eliminados na urina, tanto como metabólitos livres quanto como conjugados glicuronídeos. A maioria do 5-ASA permanece dentro do lúmen do colón e é excretado como 5-ASA e acetil-5-ASA nas fezes. O clearance calculado de SSZ após administração intravenosa é de 1 L/h, sendo que o clearance renal foi estimado em 37% do clearance total.

Populações especiais

Idosos

Pacientes idosos com artrite reumatóide apresentaram uma meia-vida plasmática prolongada para SSZ, SP e seus metabólitos. O impacto clínico disso ainda não é conhecido.

Pediátrico

Pequenos estudos foram relatados na literatura em crianças até 4 anos de idade com colite ulcerativa e doença inflamatória intestinal. Nessas populações, em relação a adultos, a farmacocinética de SSZ e SP correlacionou-se pouco com idade ou dose. Até o momento, ensaios farmacocinéticos comparativos não foram conduzidos para determinar se existem ou não diferenças farmacocinéticas significativas entre crianças com artrite reumatoide juvenil e adultos com artrite reumatoide.

Perfil Acetilador

O metabolismo de SP para AcSP é mediado por enzimas polimórficas, de modo que existem duas populações distintas de metabolizadores, lentos e rápidos. Aproximadamente 60% da população caucasiana pode ser classificada como pertencente ao fenótipo acetilador lento. Esses indivíduos exibirão uma meia-vida plasmática prolongada para SP (14,8 horas vs. 10,4 horas) e um acúmulo de níveis plasmáticos mais altos de SP do que os acetiladores rápidos. A implicação clínica disso não é clara, no entanto, em um pequeno ensaio farmacocinético em que o perfil do acetilador foi determinado, os indivíduos que eram acetiladores lentos de SP apresentaram maior incidência de eventos adversos.

Sexo

O sexo parece não ter efeito na proporção ou nos metabólitos gerados de SSZ, SP ou 5-ASA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SALAZOPRIN é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos.
- Pacientes com obstrução urinária ou intestinal.
- Pacientes com porfíria, uma vez que houve relatos de que as sulfonamidas precipitaram um ataque agudo.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Somente após uma avaliação cuidadosa deve-se administrar **SALAZOPRIN** a pacientes com dano hepático, dano renal ou com discrasias sanguíneas.

Mortes associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas a partir de reações de hipersensibilidade, agranulocitose, anemia aplástica, outras discrasias sanguíneas, danos renais ou hepáticos, alterações neuromusculares ou do sistema nervoso central irreversíveis e alveolite fibrosante. A presença de sinais clínicos como dor de garganta, febre, palidez, púrpura ou icterícia podem ser indicativos de distúrbios sanguíneos graves ou hepatotoxicidade. Hemograma completo e análise de urina com exame microscópico detalhado devem ser realizados com frequência nos pacientes em tratamento com **AZULF SALAZOPRIN**. Descontinuar tratamento com sulfassalazina enquanto se aguarda o resultado dos exames de sangue. Oligospermia e infertilidade foram observados em homens em tratamento com sulfassalazina, contudo, a interrupção do uso do fármaco parece reverter estes efeitos.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento.

Infecções graves, incluindo sepse fatal e pneumonia, foram relatados. Algumas infecções foram associadas a agranulocitose, neutropenia ou mielossupressão. Descontinuar **SALAZOPRIN** se um paciente desenvolver uma infecção grave. Monitorar de perto os pacientes para o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com **SALAZOPRIN**. Para um paciente que desenvolve uma nova infecção durante o tratamento com **SALAZOPRIN**, conduzir uma avaliação diagnóstica rápida e completa para infecção e mielossupressão. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de sulfassalazina em pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas, com condições subjacentes ou medicamentos concomitantes que podem predispor o paciente a infecções.

Reações de hipersensibilidade graves podem incluir complicações que acometem órgãos internos, como hepatite, nefrite, miocardite, síndrome semelhante à mononucleose (ex: pseudomononucleose), anomalias hematológicas (incluindo histiocitose hematofágica) e/ou pneumonia incluindo infiltração eosinofílica.

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas com o uso de sulfassalazina. Os pacientes estão em maior risco para o desenvolvimento desses eventos no início da terapia, com a maioria desses eventos ocorrendo durante o primeiro mês de tratamento. A sulfassalazina deve ser descontinuada no primeiro sinal de aparecimento de erupção cutânea, lesões de mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Reações de hipersensibilidade sistêmica graves, com risco de vida como erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos foram relatados em pacientes tomando sulfassalazina. Manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas forem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A sulfassalazina deve ser descontinuada se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Atenção: Contém os corantes vermelho allura 129 laca de alumínio e amarelo de quinolina laca de alumínio.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose galactose.

Precauções Gerais

SALAZOPRIN deve ser administrado com cautela em pacientes com alergia grave ou asma brônquica. A administração adequada de líquidos deve ser mantida 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 relacionada à dose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram reações tóxicas ou de hipersensibilidade. Casos isolados foram relatados de comprimidos de **SALAZOPRIN** que não se desintegraram. Se isso for observado, a administração de **SALAZOPRIN** deve ser descontinuada imediatamente.

Informações para os pacientes.

Os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de eventos adversos e a necessidade de supervisão médica cuidadosa. A ocorrência de dor de garganta, febre, palidez, púrpura ou icterícia podem indicar uma doença sanguínea grave. Se algum destes eventos ocorrer, o paciente deve procurar orientação médica.

Os pacientes devem ser instruídos a tomar **SALAZOPRIN** em doses uniformemente divididas, após as refeições, e engolir os comprimidos inteiros. Além disso, os pacientes devem ser advertidos que a sulfassalazina pode deixar a urina ou a pele com uma cor amarelo-alaranjada.

Colite ulcerativa: pacientes com colite ulcerativa devem estar cientes de que a colite ulcerosa raramente remite completamente, e que o risco de recaída pode ser substancialmente reduzido pela administração contínua de **SALAZOPRIN** em dose de manutenção.

Artrite reumatoide: a artrite reumatoide raramente remite. Portanto, a administração contínua de **SALAZOPRIN** é indicada. Pacientes que necessitam sulfassalazina devem realizar seguimento com seus médicos para determinação da necessidade de administração continuada.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Exames laboratoriais

Hemograma completo, incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos e testes de função hepática, devem ser executados antes de iniciar **SALAZOPRIN**, e a cada duas semanas durante os três primeiros meses de terapia. Durante o segundo trimestre de terapia, os mesmos testes devem ser feitos uma vez por mês e depois disso uma vez a cada três meses, e quando clinicamente indicado. Urinálise e uma avaliação da função renal também devem ser feitos periodicamente durante o tratamento com **SALAZOPRIN**. A determinação dos níveis séricos de sulfapiridina pode ser útil uma vez que concentrações superiores a 50 µg/ml aparecem estar associadas a um aumento da incidência de eventos adversos.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de sulfassalazina em mulheres grávidas. Estudos de reprodução realizados em ratas e coelhas com doses até 6 vezes a dose de manutenção em humanos, de 2 g/dia com base na área de superfície corporal, não evidenciaram alterações na fertilidade ou danos ao feto devido à sulfassalazina. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Houve relatos de casos de defeitos do tubo neural (DTNs) em bebês nascidos de mães que foram expostas à sulfassalazina durante a gravidez, mas o papel da sulfassalazina nesses defeitos não foi estabelecido. No entanto, a sulfassalazina oral inibe a absorção e o metabolismo do ácido fólico, o que



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

pode interferir na suplementação de ácido fólico (consulte Interações medicamentosas) e diminuir o efeito da suplementação periconcepcional de ácido fólico, que demonstrou diminuir o risco de DTNs.

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da sulfassalazina no desenvolvimento do crescimento e maturação funcional de crianças cujas mães receberam o medicamento durante a gravidez.

Considerações clínicas: A sulfassalazina e seu metabólito, a sulfapiridina, passam pela placenta. A sulfassalazina e seu metabólito também estão presentes no leite humano. No recém-nascido, as sulfonamidas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação nas proteínas plasmáticas e podem causar encefalopatia bilirrubínica. Embora a sulfapiridina tenha demonstrado ter baixa capacidade de deslocamento da bilirrubina, é importante monitorar o recém-nascido quanto ao potencial de encefalopatia bilirrubínica.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Sulfassalazina não mostrou mutagenicidade em ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) ou no ensaio de células de linfoma de camundongo L51784 no gene HGPRT. No entanto, a sulfassalazina mostrou resposta mutagênica equívoca no ensaio de micronúcleo de medula óssea de camundongo e rato, RBC periférico de camundongo, na troca de cromátides irmãs, aberração cromossômica, e ensaios de micronúcleo em linfócitos obtidos de humanos.

A diminuição da fertilidade masculina foi observada em estudos reprodutivos realizados em ratos com uma dose de 800 mg/kg/dia (4800 mg/m²). Oligospermia e infertilidade foram descritas em homens tratados com sulfassalazina. A retirada do fármaco parece reverter esses efeitos.

A sulfassalazina está classificada na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

As sulfonamidas, incluindo a sulfassalazina, estão presentes no leite humano (ver Gravidez). Quantidades insignificantes de sulfassalazina foram encontradas no leite, enquanto os níveis do metabólito ativo sulfapiridina no leite são cerca de 30 a 60 por cento daqueles no soro materno. Deve-se ter cuidado ao administrar **SALAZOPRIN** a uma mãe que amamenta.

Há relatos com dados limitados de fezes com sangue ou diarreia em bebês alimentados com leite de mães que tomam sulfassalazina. Nos casos em que este desfecho foi relatado, fezes sanguinolentas ou diarreia foram resolvidas no lactente após a descontinuação da sulfassalazina na mãe ou a descontinuação da amamentação. Devido a dados limitados, uma relação causal entre a exposição à sulfassalazina e fezes com sangue ou diarreia não pode ser confirmada ou negada. Bebês alimentados com leite de mães tomando sulfassalazina devem ser monitorados quanto à sinais e sintomas de diarreia e/ou fezes com sangue.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de **SALAZOPRIN** em pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos com colite ulcerativa não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de **SALAZOPRIN** para o tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular em pacientes pediátricos com idades entre 6 e 16 anos é suportada por



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

evidências de estudos adequados e bem controlados em pacientes adultos com artrite reumatoide. A extrapolação dos resultados de estudos clínicos de adultos com artrite reumatoide para crianças com artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular é baseada em semelhanças na doença e na resposta à terapia entre essas duas populações de pacientes. Estudos publicados apoiam a extrapolação da segurança e eficácia da sulfassalazina para artrite reumatoide juvenil de curso poliarticular (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Foi relatado que a frequência de eventos adversos em pacientes com artrite juvenil de curso sistêmico é alta. O uso em crianças com artrite reumatoide juvenil de curso sistêmico frequentemente resultou em uma reação semelhante à doença do soro. Essa reação é frequentemente grave e se manifesta como febre, náusea, vômito, dor de cabeça, erupção cutânea e testes de função hepática anormais. O tratamento da artrite reumatoide juvenil de curso sistêmico com sulfassalazina não é recomendado.

Geriatrics

Nos idosos, a possibilidade de ocorrência de reações adversas graves exige observação, avaliação cuidadosa do estado geral do paciente e controle frequente durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Absorção reduzida de ácido fólico e digoxina foram relatadas quando esses fármacos foram administrados concomitantemente com sulfassalazina. Quando doses diárias de sulfassalazina 2 g e doses semanais de metotrexato 7,5 mg foram coadministrados para 15 pacientes com artrite reumatoide em um estudo de interação medicamentosa, a disposição farmacocinética dos fármacos foi não alterada. Doses diárias de sulfassalazina 2 g (máximo de 3 g) e doses semanais de metotrexato 7,5 mg (máximo de 15 mg) foram administrados isoladamente ou em combinação para 310 pacientes com artrite reumatoide em dois estudos clínicos controlados de 52 semanas. O perfil geral de toxicidade da combinação revelou um aumento da incidência de eventos adversos gastrointestinais, especialmente náuseas, quando em comparação com a incidência associada a qualquer um dos fármacos administrado sozinho.

Interações medicamento-exame laboratorial

Há diversos relatos de possível interferência nos resultados, por cromatografia líquida, de normetanefrina urinária causando resultado de teste falso-positivo em pacientes expostos a sulfassalazina ou seu metabólito, e mesalamina/mesalazina.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SALAZOPRIN deve ser armazenado em sua embalagem original, na temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegidos da luz e umidade. O prazo de validade de **SALAZOPRIN** é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SALAZOPRIN comprimido revestido de 500 mg é oblongo, de cor amarelo-ocre claro, de superfície lisa, ligeiramente amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto

A dosagem de **SALAZOPRIN** deve ser ajustada de acordo com a resposta e tolerância individuais.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Os pacientes devem ser instruídos a tomar **SALAZOPRIN** em doses igualmente divididas, por via oral, após as refeições, e engolir os comprimidos inteiros.

Terapia Inicial

Adultos: 3 a 4 g por dia em doses igualmente divididas com intervalos de dosagem não superiores a oito horas. Pode ser aconselhável iniciar a terapia com uma dosagem mais baixa, por exemplo, 1 a 2 g por dia, para reduzir a possível intolerância gastrointestinal. Se forem necessárias doses diárias superiores a 4 g para atingir o efeito terapêutico desejado, deve-se ter em mente o aumento do risco de toxicidade.

Crianças a partir de seis anos de idade: 40 a 60 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas, dividido em 3 a 6 doses.

Terapia de Manutenção

Adultos: 2 g por dia.

Crianças a partir dos seis anos de idade: 30 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas, dividido em 4 doses. A resposta da colite ulcerativa aguda ao medicamento pode ser avaliada por critérios clínicos, incluindo a presença de febre, alterações de peso e grau e frequência de diarreia e sangramento, bem como por sigmoidoscopia e avaliação de amostras de biópsia. Muitas vezes é necessário continuar a medicação mesmo quando os sintomas clínicos, incluindo a diarreia, foram controlados. Quando o exame endoscópico confirmar melhora satisfatória, a dosagem de **SALAZOPRIN** deve ser reduzida a um nível de manutenção. Se a diarreia recorrer, a dosagem deve ser aumentada para os níveis eficazes previamente definidos.

SALAZOPRIN é particularmente indicado a pacientes que não podem tomar comprimidos não revestidos de sulfassalazina devido à intolerância gastrointestinal (por exemplo, anorexia e náusea). Se ocorrerem sintomas de intolerância gástrica (anorexia, náuseas, vômitos, etc.) após as primeiras doses, é provável que sejam decorrentes do aumento dos níveis séricos de sulfapiridina total e os mesmos podem ser aliviados reduzindo pela metade a dose diária de **SALAZOPRIN** e, posteriormente, aumentando-a gradualmente ao longo de vários dias. Se a intolerância gástrica continuar, o medicamento deve ser suspenso por 5 a 7 dias, e então reintroduzido em uma dose diária menor.

Artrite Reumatoide Adulto

2 g por dia em duas doses igualmente divididas. É aconselhável iniciar a terapia com uma dosagem mais baixa de **SALAZOPRIN**, por exemplo, 0,5 a 1,0 g por dia, para reduzir a possível intolerância gastrointestinal. Uma sugestão de cronograma de dosagem é dado abaixo.

Na artrite reumatoide, o efeito de **SALAZOPRIN** pode ser avaliado pelo grau de melhora no número e extensão das articulações ativamente inflamadas. Foi observada uma resposta terapêutica em 4 semanas após o início do tratamento com **SALAZOPRIN**, mas o tratamento por 12 semanas pode ser necessário em alguns pacientes para que o benefício clínico seja observado. Pode-se considerar o aumento da dose diária de **SALAZOPRIN** para 3 g se a resposta clínica após 12 semanas for inadequada. Monitoramento cuidadoso é recomendado para doses acima de 2 g por dia.

Sugestão de esquema de dosagem para Artrite Reumatoide Adulto:

Semana de tratamento	Número de comprimidos – Manhã	Número de comprimidos – Noite
1	-	1
2	1	1
3	1	2
4	2	2



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Artrite Reumatoide Juvenil - curso poliarticular

Crianças com idade igual ou superior a seis anos: 30 a 50 mg/kg de peso corporal diariamente em duas doses igualmente divididas. Normalmente, a dose máxima é de 2 g por dia. Para reduzir a possível intolerância gastrointestinal, começar com um quarto a um terço da dose de manutenção planejada e aumentar semanalmente até atingir a dose de manutenção em um mês.

Alguns pacientes podem ser sensíveis ao tratamento com sulfassalazina. Se os sintomas de sensibilidade aparecerem, AZULFIN® deve ser descontinuado.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos associadas à sulfassalazina na colite ulcerativa são:

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, náusea, vômito, desconforto gástrico, anorexia e oligospermia aparentemente reversível.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): prurido, urticária, erupção cutânea, febre, cianose, anemia com corpos de Heinz e anemia hemolítica.

A experiência sugere que com uma dose diária de 4 g ou mais, ou níveis séricos totais de sulfapiridina acima de 50 µg/ml, a incidência de reações adversas tende a aumentar.

Reações adversas semelhantes estão associadas ao uso de sulfassalazina na artrite reumatoide em adultos, embora tenha havido maior incidência de algumas reações.

Os eventos adversos associadas à sulfassalazina na artrite reumatoide em adultos são:

Reações muito comuns (>1/10): náusea, dispepsia e erupção cutânea.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): cefaleia, dor abdominal, vômito, febre, tontura, estomatite, prurido, testes de função hepática anormais, leucopenia e trombocitopenia.

Uma pesquisa mostrou uma supressão de imunoglobulina em 10%, que foi lentamente reversível e pouco acompanhada por achados clínicos.

Em geral, as reações adversas em pacientes com artrite reumatoide juvenil são semelhantes às aquelas observadas em pacientes com artrite reumatoide adulta, exceto por uma alta frequência de síndrome semelhante à doença do soro na artrite reumatoide juvenil de curso sistêmico (ver PRECAUÇÕES, Uso pediátrico). Um ensaio clínico mostrou uma taxa aproximada de 10% de imunossupressão de imunoglobulina.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100) e raras (< 1/1.000):

Embora a listagem a seguir inclua algumas reações adversas que não foram relatadas com este fármaco em específico, as semelhanças farmacológicas entre as sulfonamidas exigem que cada uma dessas reações seja considerada quando AZULFIN® é administrado.

Discrasias sanguíneas: anemia aplástica, agranulocitose, anemia (macrofítica) megaloblástica, púrpura, hipoprotrombinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplástica.

Reações de hipersensibilidade: eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica (síndrome de Lyell) com lesão da córnea, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos, anafilaxia, síndrome da doença do soro, doença pulmonar intersticial, pneumonite com ou sem eosinofilia, vasculite, alveolite fibrosante, pleurite, pericardite com ou sem tamponamento, miocardite alérgica, poliarterite nodosa, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, hepatite e necrose hepática com ou sem imunocomplexos, hepatite fulminante (algumas vezes levando a transplante de fígado), parapsoríase varioliforme aguda (Síndrome de Mucha-Haberman), rabdomiólise, fotossensibilização, artralgia, edema periorbital, hiperemia escleral e conjuntival e alopecia.

Reações gastrointestinais: hepatite, insuficiência hepática, pancreatite, diarreia sanguinolenta, absorção prejudicada de ácido fólico, absorção prejudicada de digoxina, estomatite, diarreia, dores abdominais e enterocolite neutropênica.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Sistema Nervoso Central: mielite transversal, convulsão, meningite, lesões transitórias da coluna vertebral posterior, síndrome da cauda equina, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia periférica, depressão mental, vertigem, perda auditiva, insônia, ataxia, alucinações, zumbido e sonolência.

Reações renais: nefrose tóxica com oligúria e anúria, nefrite, síndrome nefrótica, infecções do trato urinário, hematúria, cristalúria, proteinúria e síndrome hemolítico-urêmica.

Outras reações: descoloração da urina e descoloração da pele.

As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com alguns goitronênicos, com diuréticos (acetazolamida e tiazidas) e com agentes hipoglicemiantes 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 a longo prazo produziu malignidades da tireoide nesta espécie.

Relatórios pós-comercialização

Os eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação de produtos que contêm (ou são metabolizados em) mesalamina na prática clínica. Como são relatos voluntários por uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido a uma combinação de gravidade, frequência de notificação ou possível conexão causal com a mesalamina:

Discrasias sanguíneas: pseudomononucleose

Distúrbios cardíacos: miocardite

Distúrbios hepatobiliares: relatos de hepatotoxicidade, incluindo testes de função hepática elevados (SGOT/AST, SG_PT/ALT, GGT, LDH, fosfatase alcalina, bilirrubina), icterícia, icterícia colestática, cirrose, hepatite colestática, colestase e possível dano hepatocelular incluindo necrose hepática e insuficiência hepática. Alguns desses casos foram fatais. Um caso de síndrome semelhante a Kawasaki, que incluiu alterações da função hepática, também foi relatado.

Distúrbios do sistema imunológico: anafilaxia

Distúrbios do metabolismo e do sistema nutricional: deficiência de folato

Distúrbios renais e urinários: nefrolitíase

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor orofaríngea

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: angioedema e púrpura

Distúrbios vasculares: palidez

Não há nenhum relato relacionado ao abuso de dependência do fármaco.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há evidência de que a incidência e a gravidade da toxicidade após superdosagem estão diretamente relacionadas com a concentração sérica total de sulfapiridina (SP). Sintomas de superdose podem incluir náuseas, vômitos, distensão gástrica e dores abdominais. Em casos mais avançados, podem ser observados sintomas no sistema nervoso central como sonolência, convulsões, etc. A concentração sérica de SP pode ser usada para monitorar a progressão da recuperação da superdosagem.

Não há relatos documentados de mortes devido à ingestão de altas doses únicas de sulfassalazina. Não foi possível determinar a LD50 em animais de laboratório, como camundongos, pois a maior dose oral diária de sulfassalazina que pode ser administrada (12 g/kg) não é letal. Doses de sulfassalazina em comprimidos simples de 16 g por dia foram administradas a pacientes sem causar mortalidade.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Conduta em casos de superdose

É indicada a lavagem gástrica ou indução da emese, seguida de catárticos. Também recomenda-se alcalinizar a urina.

Se a função renal for normal, deve-se administrar fluidos. Se houver anúria, restringir líquidos e sais, e tratar adequadamente. Nos casos de bloqueio renal completo por cristais, pode ser indicada a cateterização dos ureteres. O baixo peso molecular da sulfassalazina e de seus metabólitos pode facilitar a sua remoção por diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0715.0106

Registrado e produzido por:

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Miguel Giudicissi, 134 – Jandira – São Paulo

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

SAC 0800-7706632

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/07/2025.





Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula			
Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/08/2013	0673160/13-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2013	0673160/13-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	Inicial	VP/VPS	500 mg com rev ct bl al plas trans x 20
23/06/2015	0551935/15-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2015	0551935/15-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Correções ortográficas	VP/VPS	500 mg com rev ct bl al plas trans x 20
05/11/2020	3882848/20-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2020	3882848/20-1	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-----	Todos os itens	VP/VPS	500 mg com rev ct bl al plas trans x 20
07/06/2023		1808 – SIMILAR – Notificação da Alteração de Texto de Bula	07/06/2023		1808 – SIMILAR – Notificação da Alteração de Texto de Bula	-----	9. Reações Adversas III – Dizeres legais (alteração do Responsável Técnico e descrição do endereço)	VPS	500 mg com rev ct bl al plas trans x 20



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

11/06/2026		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2026		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		I - Identificação do Medicamento 1.Indicações 2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 6.Interações Medicamentosas 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10.Superdose III – Dizeres legais	VPS	500 mg com rev ct bl al plas trans x 20