

## Anexo A

SALAZOPRIN

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos revestidos

500 mg

## **SALAZOPRIN**

Sulfassalazina

Comprimidos revestidos 500 mg

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **SALAZOPRIN**

Sulfassalazina

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos gastrorresistentes de 500 mg. Caixa com 20 comprimidos.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido gastrorresistente contém:

Sulfassalazina..... 500 mg

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

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, álcool etílico, opadry enteric yp-6-7007 (polivinilacetato fosfato, ácido esteárico purificado, talco e trietilcitrato),

dióxido de titânio, corante amarelo nº 10 laca, corante vermelho 40 laca, álcool isopropílico e cloreto de metileno.

### **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Este medicamento é destinado para os seguintes casos:

**Gastroenterologia:** tratamento da retocolite ulcerativa inespecífica, tratamento da colite ulcerativa de gravidade moderada, terapia adjuvante na colite ulcerativa grave e na doença de Crohn.

**Reumatologia:** tratamento da artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

**SALAZOPRIN** em comprimidos revestidos gastrorresistentes 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 devida a concentrações plasmáticas elevadas de sulfapiridina e de seus derivados, como por exemplo, pacientes que apresentam náuseas, vômitos, etc., quando tomam as primeiras doses do medicamento ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

## **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O modo de ação do **SALAZOPRIN** (sulfassalazina) ainda não foi completamente elucidado, mas parece estar relacionado com suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (reduzindo algumas ações do sistema imunológico). **SALAZOPRIN** atua na parede intestinal como um anti-inflamatório local. A sulfassalazina é uma pró-droga que, quando chega no intestino, libera dois compostos, o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e a sulfapiridina. O composto 5-ASA é responsável pelas principais ações terapêuticas da sulfassalazina.

## **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você não deve utilizar **SALAZOPRIN** nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade (alergia) à sulfassalazina e seus derivados, a sulfonamidas ou a salicilatos.
- Na obstrução urinária ou intestinal.
- Pacientes com porfiria não devem receber sulfonamidas, pois há relatos de que estas drogas podem precipitar um ataque agudo.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.**

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

## **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Advertências**

Somente após uma avaliação cuidadosa deve-se usar **SALAZOPRIN** em pacientes com insuficiência hepática, renal ou com discrasias sanguíneas (alterações nas propriedades ou na quantidade de um ou mais dos componentes do sangue: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas).

Mortes associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas secundariamente a reações de hipersensibilidade (alergia grave), agranulocitose (ausência de glóbulos brancos), anemia aplástica (diminuição da produção de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas), outras discrasias sanguíneas, insuficiência renal ou hepática, alterações musculares ou do sistema nervoso central irreversíveis e alveolite fibrosante (tecido pulmonar é substituído por tecido semelhante a uma cicatriz).

A presença de dor de garganta, febre, púrpura (manchas roxas) ou icterícia (cor amarelada da pele) podem ser sugestivas de problemas hematológicos sérios. Hemograma completo e análise de urina com exame microscópico devem ser realizados com frequência nos pacientes em tratamento com **SALAZOPRIN**.

Diminuição do número de espermatozoides e infertilidade foram observadas em homens em tratamento com sulfassalazina. A interrupção do uso da droga pode reverter estes efeitos.

### **Precauções**

#### **Gerais**

**SALAZOPRIN** deve ser administrado com cautela em pacientes com alergia ou asma.

A administração adequada de líquidos deve ser mantida de modo a prevenir a formação e eliminação de cristais na urina e a formação de cálculos.

Pacientes com deficiência da enzima glicose-6 fosfato desidrogenase devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de anemia hemolítica (anemia por destruição dos glóbulos vermelhos na circulação). Esta reação é frequentemente relacionada à dose da sulfassalazina.

O medicamento deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram reações tóxicas ou alérgicas.

Nos casos isolados em que comprimidos de **SALAZOPRIN** não se desintegram e forem expelidos inteiros, deve-se considerar a possibilidade de ausência de esterases (um tipo de enzima) intestinais nesses pacientes. Nestes casos, a administração dos comprimidos revestidos deve ser interrompida imediatamente.

#### **Exames laboratoriais**

A progressão da doença inflamatória intestinal durante o tratamento deve ser avaliada tanto por critérios clínicos, incluindo a presença de febre, alteração de peso, grau e frequência da diarreia e sangramento, quanto por retossigmoidoscopia e biópsia para análise histológica. A determinação das concentrações plasmáticas de sulfassalazina pode ser realizada e concentrações superiores a 50 mcg/mL estão associadas com o aumento da incidência de eventos adversos. Pacientes em tratamento com **SALAZOPRIN** devem realizar frequentemente exames de hemograma completo e análise urinária.

#### **Gravidez**

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

Estudos sobre os efeitos da sulfassalazina no crescimento e maturação funcional de crianças cujas mães receberam o medicamento durante a gravidez também não foram realizados.

A sulfassalazina e a sulfapiridina atravessam a barreira placentária e a sulfapiridina tem potencial de causar icterícia (cor amarelada da pele) no recém-nascido.

Um caso de agranulocitose (ausência de glóbulos brancos) foi relatado em criança cuja mãe tomou sulfassalazina e prednisona durante a gravidez.

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

## **Amamentação**

Não se recomenda o uso da sulfassalazina durante a amamentação pela possibilidade de excreção no leite materno e potencial de causar icterícia (cor amarelada da pele) no recém-nascido.

## **Uso Pediátrico**

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da droga em crianças com idade inferior a 2 anos.

## **Geriatria**

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.

## **Interações medicamentosas**

As seguintes interações medicamentosas já foram descritas quando a sulfassalazina e derivados do 5-ASA foram administrados concomitantemente a outros medicamentos: (1) diminuição das concentrações plasmáticas de digoxina, ácido fólico e metilfolato; (2) aumento do risco de sangramentos com heparina (incluindo heparina de baixo peso molecular); (3) aumento da toxicidade no fígado por metotrexato; (4) aumento da toxicidade renal de anti-inflamatórios não esteroides e (5) aumento do risco de metahemoglobinemia (metahemoglobina é uma hemoglobina que não se liga ao oxigênio) com prilocaína, óxido nítrico e nitrito sódico.

## **Interações medicamento-exame laboratorial**

A presença de sulfassalazina ou de seus metabólitos nos fluídos orgânicos não interfere com os resultados de exames laboratoriais.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você deve manter **SALAZOPRIN** em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 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 o 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Uso Adulto**

A dosagem de **SALAZOPRIN** 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, por via oral.

Sempre que possível, os comprimidos devem ser administrados após as refeições com um copo cheio de água.

Dosagens diárias iguais ou superiores a 4 g estão associadas a incidência aumentada de reações adversas, portanto, pacientes que estejam recebendo essas dosagens devem ser cuidadosamente observados e advertidos sobre o aparecimento de eventos adversos.

Vários regimes de dessensibilização foram relatados como efetivos em pacientes muito sensíveis ao tratamento com sulfassalazina; pode-se iniciar com uma dose total diária de 50 a 250 mg e dobrá-la a cada 4 a 7 dias até que se alcance a dose desejada. Se houver recorrência dos sintomas de sensibilidade, a administração do produto deve ser descontinuada. A dessensibilização não deve ser tentada em pacientes com história de agranulocitose (ausência de glóbulos brancos) ou que tenham apresentado uma reação anafilactoide (reação alérgica muito grave) prévia durante o tratamento com **SALAZOPRIN**.

### **Doses Usuais**

**Tratamento inicial:** iniciar com 3 a 4 g diários em doses divididas igualmente por via oral. Em alguns casos é mais prudente iniciar o tratamento com doses menores, por exemplo, 1 a 2 g diários, para diminuir a incidência de eventos adversos gastrointestinais.

**Tratamento de manutenção:** 2 g diários em doses divididas igualmente por via oral. Se houver intolerância gastrointestinal, deve-se reduzir a dose em 50% e aumentar gradualmente até a dose alvo após alguns dias. Se a intolerância persistir, interromper o uso da droga durante 5 a 7 dias e reintroduzir em dose diária menor.

A resposta ao tratamento e os ajustes da dosagem devem ser determinados com a realização de exames periódicos. Geralmente é necessário continuar a administração, mesmo quando os sintomas clínicos, incluindo a diarreia, já estiverem controlados.

**Limite máximo diário:** para adultos é de 12 g ao dia ou 500 mg a cada hora.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso você esqueça de tomar **SALAZOPRIN** no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que se lembrar. Entretanto, se já estiver próximo do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento duas vezes para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou do cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Os eventos adversos da sulfassalazina são apresentados a seguir, em ordem decrescente de frequência:

### **Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- Sistema nervoso central: dor de cabeça
- Dermatológico: erupções na pele
- Gastrointestinais: náusea, vômito, desconforto abdominal, perda do apetite
- Sistema genitourinário: redução reversível do número de espermatozoides

### **Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- Sistema nervoso central: tontura
- Dermatológico: coceira, urticária
- Gastrointestinais: dor abdominal, feridas na boca
- Hematológicos: redução do número de glóbulos brancos e de plaquetas, anemia
- Hepático: alterações em exames que refletem a função do fígado
- Sistema respiratório: coloração azulada da pele devido à baixa oxigenação do sangue
- Outros: febre

### **Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

A lista que se segue inclui algumas reações adversas que não foram especificamente reportadas com a sulfassalazina, entretanto a similaridade farmacológica com as sulfonamidas requer que essas reações sejam consideradas quando a sulfassalazina for administrada:

-Discrasias sanguíneas (alterações nas propriedades ou na quantidade de um ou mais dos componentes do sangue): anemia aplástica (diminuição da produção de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas), outros tipos de anemia, agranulocitose (ausência de glóbulos brancos), leucopenia (redução do número de glóbulos brancos), púrpura (manchas roxas), trombocitopenia (redução do número de plaquetas), redução de alguns fatores da coagulação, neutropenia (redução do número de neutrófilos) congênita e síndrome mielodisplástica (doença da medula óssea que diminui a formação dos componentes do sangue).

-Reações alérgicas graves que se manifestam na pele (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, necrólise epidermal com comprometimento da córnea) e em outros órgãos (anafilaxia, Doença do soro, pneumonite, vasculite, alveolite fibrosante, pleurite, pericardite, miocardite, poliarterite nodosa, síndrome semelhante ao lúpus, hepatite ou necrose hepática, parapsoríase varioliforme aguda, artralgia, necrose muscular, fotosensibilização, edema periorbital e queda de cabelo).

-Gastrointestinais: hepatite, pancreatite, diarreia sanguinolenta, diarreia e enterocolite com redução no número de neutrófilos.

-Sistema nervoso central: mielite transversa (inflamação da medula espinhal), convulsões, meningite, lesões transitórias da coluna espinhal posterior, distúrbios dos nervos periféricos, depressão, vertigem, perda da audição, insônia, alterações da marcha, alucinações, tinito e sonolência.

-Nefrológicas: redução do volume urinário, nefrite, perda de sangue e de proteínas na urina, cristalúria (presença de cristais na urina) e síndrome hemolítico-urêmica (anemia com insuficiência renal).

-Outras: descoloração da urina e da pele.

As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com algumas substâncias indutoras de bócio, com diuréticos (azetazolamida 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.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Sintomas de superdose incluem náuseas, vômitos, distensão gástrica e dores abdominais. Em casos mais avançados, podem ser observados sintomas do sistema nervoso central como sonolência, convulsões, etc.

A experiência sugere que com doses diárias iguais ou superiores a 4 g há um aumento na incidência de reações adversas.

### **Conduta em casos de superdose**

É indicada a lavagem gástrica ou indução de vômitos. Também recomenda-se alcalinizar a urina.

Se a função renal for normal, deve-se administrar fluidos. Se houver redução do volume urinário, restringir fluidos 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.

Nos casos de agranulocitose (ausência de glóbulos brancos), o tratamento deve ser imediatamente interrompido e o paciente hospitalizado, instituindo-se terapia apropriada.



Nos casos de reações alérgicas graves, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Estas reações podem ser tratadas com anti-histamínicos e, se necessário, com corticosteroides 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 **SALAZOPRIN** e, após o desaparecimento dos sintomas (ver item “6. Como de usar este medicamento?”).

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0715.0106.003-0

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

#### **CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 – Tel. (11) 4707-5155 – SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/02/2020.**



## Anexo B

### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número 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		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2020		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