



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СУЛЬФАСАЛАЗИН

Торговое название препарата: Сульфасалазин

Действующее вещество (МНН): сульфасалазин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: сульфасалазин, покрытый повидоном, 535 мг (эквивалентно сульфасалазину 500 мг).

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль.

Описание: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки коричневатого-желтого цвета, со скошенным краем и покрытые бесцветной пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные и противовоспалительные кишечные средства. Аминосалициловая кислота и ее производные.

Код АТХ: A07EC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Сульфасалазин расщепляется с помощью бактерий в толстой кишке на сульфапиридин и месалазин. Все три компонента обладают следующими фармакологическими эффектами: оказывают иммуномодулирующее и антибактериальное действие, влияют на каскад арахидоновой кислоты и изменяют активность определенных ферментов. Конечным результатом является снижение активности воспалительного процесса при таких заболеваниях, как язвенный колит, болезнь Крона, ревматоидный артрит. При ревматоидном артрите модификация течения болезни наблюдается через 1–3 месяца. Месалазин не рассматривается как причина этого эффекта. При применении сульфасалазина в течение 2 лет, по сравнению с плацебо или гидроксихлорохином, у пациентов на ранних стадиях заболевания было выявлено снижение уровней СОЭ и СРБ и значительное замедление прогрессирования заболевания (по индексу Ларсена или Шарпа). При отмене препарата положительный эффект достоверно сохраняется.

Фармакокинетика

Примерно 90% сульфасалазина (СУ) достигает толстой кишки, где бактерии расщепляют его на сульфапиридин (СП) и месалазин (МЕ). Большая часть СП всасывается и подвергается гидроксилированию или глюкуронизации; в моче определяется смесь неизменного и метаболизированного СП. Некоторое количество МЕ поглощается и ацетируется в стенке толстой кишки, поэтому с мочой выводится преимущественно в ацетилированной форме (Ац-МЕ). СУ выводится с желчью и мочой.

В исследованиях применения сульфасалазина не выявлено статистически значимой разницы между значениями основных параметров данной лекарственной формы и эквивалентной дозы СУ в форме порошка, поэтому ниже приведены данные для обычных таблеток. Нет доказательств того, что при применении сульфасалазина для лечения заболеваний кишечника системные концентрации оказывают какое-либо влияние, которое отличается от побочных реакций. Так, при концентрациях СП выше 50 мкг/мл значительно возрастает риск возникновения побочных реакций, особенно у пациентов с медленным процессом ацетилирования. При пероральном применении СУ в разовой дозе

3 г пиковые плазменные концентрации СУ достигались в течение 3–5 ч; период полувыведения составил $5,7 \pm 0,7$ ч, период задержки было 1,5 ч.

В период поддерживающей терапии почечный клиренс составил: $7,2 \pm 1,7$ мл/мин для СУ; $9,9 \pm 1,9$ мл/мин для СП; 100 ± 20 мл/мин для Ац-МЕ. Свободный СП впервые появляется в плазме крови через 4,3 ч после приема разовой дозы; период полувсасывания составляет 2,7 ч. Период полувыведения по подсчетам составляет 18 ч. Касательно месалазина – в моче был определен лишь Ац-МЕ (несвободный МЕ); вероятно, ацетилирование в значительной степени происходит в слизистой оболочке толстой кишки.

После приема 3 г СУ период задержки составил $6,1 \pm 2,3$ ч, уровни общего МЕ в плазме крови были ниже 2 мкг/мл. Период полувыведения с мочой составил $6,0 \pm 3,1$ ч, а период полувсасывания, исходя из этих данных – $3,0 \pm 1,5$ ч. Константа почечного клиренса составляла 125 мл/мин, что соответствует скорости клубочковой фильтрации.

Показания к применению

Препарат рекомендован:

- для лечения острых проявлений и обострений болезни Крона, язвенного колита и проктита,
- для поддерживающей терапии в фазе ремиссии язвенного колита и проктита,
- для лечения ревматоидных артритов и ювенильных идиопатических хронических полиартритов, устойчивых к лечению нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами.

Сульфасалазин может применяться в комбинации с кортикостероидами и метронидазолом.

Способ применения и дозы

Дозировка должна быть установлена в зависимости от тяжести заболевания и возможных нежелательных эффектов. Таблетки следует принимать во время еды, запивая жидкостью. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее, если не настало время следующего приема. В противном случае, следует принять только очередную дозу, в соответствии со схемой лечения.

Язвенный колит

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Тяжелые приступы: 2–4 таблетки 4 раза в сутки, возможно применение в сочетании со стероидами как часть режима интенсивной терапии. При быстром прохождении таблеток эффективность препарата может снижаться.

Ночной интервал между приемами не должен превышать 8 ч.

Приступы средней тяжести: 2–4 таблетки 4 раза в сутки, возможно применение в сочетании со стероидами.

Приступы легкой тяжести: 2 таблетки 4 раза в сутки, со стероидами или без них.

Поддерживающая терапия: после индукции ремиссии дозу постепенно снижают до 4 таблеток в сутки. В этой дозе препарат необходимо принимать постоянно, поскольку при прекращении лечения, даже через несколько лет после острого приступа, риск рецидива возрастает в 4 раза.

Дети

Дозу снижают пропорционально массе тела.

В случае острого приступа или рецидива: 40–60 мг/кг в сутки.

Поддерживающая терапия: 20–30 мг/кг в сутки.

Болезнь Крона

При болезни Крона в острой стадии сульфасалазин следует принимать по той же схеме, как и при приступах язвенного колита (см. выше).

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом и больных, получавших НПВП в течение

длительного времени, возможны реакции со стороны желудка, поэтому сульфасалазин применяют согласно следующим рекомендациям:

Лечение необходимо начинать с 1 таблетки в сутки, постепенно повышая дозу на 1 таблетку в сутки каждую неделю, пока доза не составит 1 таблетку 4 раза в сутки или 2 таблетки 3 раза в сутки, в зависимости от переносимости и эффективности препарата. Улучшение подвижности суставов должно сопровождаться снижением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Возможно одновременное применение НПВП и сульфасалазина.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). Таким пациентам коррекция дозы не требуется. Рекомендуются до, а иногда и во время лечения контролировать анализ мочи. Во время лечения пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью. Таким пациентам коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Побочные действия сульфасалазина в основном связаны с высокой концентрацией сульфапиридина в крови, особенно среди людей, у которых его распад происходит медленнее (медленные ацетиляторы). Побочные действия чаще встречаются у пациентов с ревматоидным артритом.

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения сульфасалазином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

В рамках каждой группы побочные действия представлены в порядке убывания их тяжести. Частота побочных эффектов перечислена для отдельных систем органов.

Инфекции и заражения

- неизвестно: асептический менингит, псевдомембранозный колит, паротит

Исследования

- нечасто: повышение уровня ферментов печени
- неизвестно: индукция аутоантител

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- часто: лейкопения
- нечасто: тромбоцитопения
- неизвестно: панцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, псевдомононуклеоз, гемолитическая анемия, макроцитоз, мегалобластная анемия, метгемоглобинемия, анемия с тельцами Хейнца, гипопротромбинемия, лимфаденопатия, нейтропения

Расстройства нервной системы

- часто: головокружение, головная боль, нарушение вкуса
- неизвестно: энцефалопатия, периферическая невропатия, расстройства обоняния, атаксия, судороги

Нарушения зрения

- неизвестно: конъюнктивальная и склеральная инфекция

Нарушения органов слуха и равновесия

- часто: звон в ушах
- неизвестно: головокружение

Сердечные расстройства

- неизвестно: аллергический миокардит, перикардит, цианоз

Нарушения со стороны крови

- неизвестно: бледность, васкулит

Респираторные, торакальные расстройства и нарушения со стороны средостения

- часто: кашель
- редко: диспноэ
- неизвестно: интерстициальный пневмонит, инфильтраты в легочной ткани, фиброзирующий альвеолит, боль в ротоглотке

Желудочно-кишечные расстройства

- очень часто: тошнота, желудочный дистресс
- часто: боль в животе, диарея, рвота
- неизвестно: обострение язвенного колита, стоматит, паротит, панкреатит

Нарушения со стороны почек и мочеполовой системы

- часто: протеинурия
- неизвестно: нефротический синдром, интерстициальный нефрит, нефролитиаз, гематурия, кристаллурия

Нарушения обмена веществ и расстройства питания

- часто: потеря аппетита
- нечасто: дефицит фолиевой кислоты

Нарушения иммунной системы

- неизвестно: анафилаксия, сывороточная болезнь, узелковый полиартериит

Гепатобилиарные нарушения

- часто: желтуха
- неизвестно: печеночная недостаточность, гепатит молниеносный, гепатит, гепатит холестатический, холестаз

Нарушения репродуктивной системы и нарушения молочной железы

- неизвестно: обратимая олигоспермия

Психические нарушения

- нечасто: депрессия, галлюцинации, бессонница

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

- часто: пурпура, зуд
- редко: алоpecia, уртикария
- очень редко: токсический эпидермальный некролиз
- неизвестно: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, экзантема, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, токсическая пустулодермия, красный плоский лишай, фотосенсибилизация, эритема, периорбитальная эритема

Нарушения ородно-двигательного аппарата и соединительной ткани

- часто: артралгия
- неизвестно: системная красная волчанка, синдром Шегрена

Врожденные, семейные и генетические расстройства

- неизвестно: острый приступ может быть ускорен у пациентов с порфирией

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- часто: лихорадка, гипертермия, паротит, возможно окрашивание мочи, кожи или мягких контактных линз в желто-оранжевый цвет
- нечасто: отек лица
- неизвестно: возможно окрашивание мочи, кожи или мягких контактных линз в желтый цвет, лекарственная лихорадка, генерализованные высыпания на коже

Если наблюдаются серьезные побочные эффекты, то лечение необходимо прекратить.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу, сульфонамидам, салицилатам или к любому из вспомогательных веществ.

Препарат нельзя принимать пациентам с желтухой или порфирией.

Препарат не рекомендуется детям до 2 лет.

Лекарственные взаимодействия

Сообщалось о снижении всасывания *дигоксина*, что приводило к субтерапевтическим концентрациям последнего в сыворотке крови при его одновременном применении с пероральной формой сульфасалазина.

Поскольку сульфасалазин угнетает тиопуринметилтрансферазу (ТПМТ), при одновременном применении перорального сульфасалазина и *тиопурин-6-меркаптопурина* или его пропрепаратов (*азатиоприна*) возможно угнетение функции костного мозга и развитие лейкопении.

Одновременное применение сульфасалазина и *метотрексата* у больных с ревматоидным артритом не изменяет фармакокинетических характеристик препаратов. Однако, сообщалось о повышении частоты побочных реакций со стороны ЖКТ, в частности тошноты.

Особые указания

Поступали сообщения о серьезных инфекциях, связанных с миелосупрессией, в т.ч. о сепсисе и пневмонии. Пациентов, у которых развивается новая инфекция во время лечения сульфасалазином, необходимо тщательно наблюдать. При развитии у пациента серьезной инфекции необходимо прекратить прием сульфасалазина. Следует проявлять осторожность при рассмотрении назначения сульфасалазина пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, или с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими их к развитию инфекций.

До начала терапии сульфасалазином и каждую вторую неделю в течение первых 3 месяцев лечения у пациентов следует контролировать показатели развернутого анализа крови (включая лейкоцитарную формулу, подсчет эритроцитов и тромбоцитов) и показатели функции печени. В течение вторых трех месяцев одни и те же тесты следует проводить один раз в месяц, а затем один раз каждые три месяца, и по клиническим показаниям. В начале лечения и по крайней мере раз в месяц в течение первых 3 месяцев лечения у всех пациентов следует проводить оценку почечной функции (включая анализ мочи). В дальнейшем необходимо проводить мониторинг по клиническим показаниям. Наличие таких клинических признаков, как боль в горле, лихорадка, бледность, пурпура или желтуха, в период лечения сульфасалазином может указывать на миелосупрессию, гемолиз или гепатотоксичность. Лечение сульфасалазином следует прекратить до получения результатов анализа крови.

Сульфасалазин не следует назначать пациентам с *нарушением функции печени или почек* либо с патологическими изменениями крови, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает риск.

Сульфасалазин следует назначать с осторожностью пациентам с *тяжелой аллергией или бронхиальной астмой*.

Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать поражения внутренних органов, такие как гепатит, нефрит, миокардит, моноклеозоподобный синдром (т.е. псевдомоноклеоз), гематологические нарушения (включая гематофагический гистиоцитоз), и/или пневмонит, включая эозинофильную инфильтрацию.

Сульфасалазин при пероральном применении замедляет всасывание и метаболизм *фолиевой кислоты*, что может вызвать ее дефицит и привести к серьезным нарушениям со стороны крови (например, макроцитозу и панцитопении). Данное состояние может

нормализоваться при применении фолиевой или фолиниевой кислоты (лейковорина). Сообщалось о тяжелых, жизнеугрожающих системных реакциях гиперчувствительности, таких как лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) у пациентов, принимающих различные препараты, включая сульфасалазин.

Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать даже при отсутствии сыпи. При наличии данных признаков или симптомов врач должен немедленно провести оценку риска и пользы. Если невозможно установить другие причины развития признаков или симптомов, следует отменить прием сульфасалазина.

При применении сульфасалазина очень редко сообщалось о серьезных кожных реакциях, некоторые из которых имели летальный исход, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Как представляется, пациенты подвергаются наибольшему риску на ранних стадиях лечения, в большинстве случаев реакции возникают в течение первого месяца приема препарата. Прием сульфасалазина следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Поскольку сульфасалазин может вызывать развитие гемолитической анемии, следует с осторожностью применять его у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поскольку сульфасалазин вызывает кристаллургию и образование конкрементов в почках, в течение лечения следует употреблять достаточное количество жидкости.

У мужчин, лечившихся сульфасалазином, возможна олигоспермия и бесплодие. После прекращения лечения сульфасалазином эти эффекты исчезают в течение 2–3 месяцев.

Некоторые типы мягких контактных линз длительного ношения могут стать матовыми во время лечения.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований

Было несколько сообщений о возможном влиянии на показатель содержания (при измерении с помощью жидкостной хроматографии) норметанефрина в моче, что приводило к ложно-положительному результату теста у пациентов, получавших сульфасалазин или его метаболит – месаламин/месалазин.

Сульфасалазин или его метаболиты могут влиять на ультрафиолетовое поглощение, особенно при длине волны 340 нм, а также на результаты некоторых лабораторных анализов при использовании дигидроникотинамидадениндинуклеотида (НАДН) или дигидроникотинамидадениндинуклеотид-фосфата (НАДФН) для измерения поглощения ультрафиолетового излучения в пределах данной длины волны. Примеры таких обследований могут включать: определение концентрации мочевины, аммиака, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), α -гидроксibuтирата дегидрогеназы и глюкозы. При применении сульфасалазина в высоких дозах возможно изменение результатов определения сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинкиназы-мышц/мозга (СК-МВ), глутаматдегидрогеназы или сывороточной концентрации тироксина. Следует проконсультироваться с исследовательской лабораторией об используемой методике. Следует соблюдать осторожность при интерпретации этих лабораторных результатов у пациентов, принимающих сульфасалазин. Результаты следует интерпретировать в сочетании с клиническими данными.

Дети

Применение препарата при лечении детей с системной формой ювенильного ревматоидного артрита может привести к реакции по типу сывороточной болезни, поэтому сульфасалазин не рекомендуется назначать этим пациентам.

Применение при беременности и период лактации

Беременность

В исследованиях репродуктивности на крысах и кроликах не выявлено вредного воздействия на плод. По опубликованным данным по применению сульфасалазина у

беременных нет свидетельств о риске тератогенного действия. Вероятность негативного влияния на плод при применении сульфасалазина в период беременности низкая. При пероральном применении сульфасалазин угнетает всасывание и метаболизм фолиевой кислоты и может привести к дефициту фолиевой кислоты. Поскольку негативное воздействие полностью исключать нельзя, в период беременности сульфасалазин назначают только в случае крайней необходимости.

Период лактации

Сульфасалазин и сульфапиридин в небольших количествах обнаруживаются в грудном молоке. Препарат следует применять с осторожностью особенно при грудном вскармливании недоношенных детей и детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поступали сообщения о крованистом стуле или диарее у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых принимали сульфасалазин. В данных случаях крованистый стул и диарея у детей разрешались после того, как их матери прекратили принимать сульфасалазин.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Сульфасалазин не имеет либо имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

Передозировка

Наиболее распространенными симптомами передозировки, подобными другим сульфонамидам, являются тошнота и рвота. Пациенты с нарушенной функцией почек подвергаются повышенному риску серьезной токсичности.

Лечение симптоматическое и должно быть поддерживающим, необходимо провести ощелачивание мочи. Пациентам следует наблюдать за развитием метгемоглобинемии или сульфгемоглобинемии. Если они происходит, надо лечить соответственно.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста, 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929, телефакс: +99878 150 1044