

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Листок-вкладыш (одновременно инструкция по медицинскому применению лекарственного средства)

Сульфасалазин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Торговое название

Сульфасалазин (Sulfasalazin).

Общая характеристика

Международное непатентованное название Sulfasalazine

Описание

Круглые, коричневатно-желтые, слегка двояковыпуклые таблетки, со скошенными краями, покрытые прозрачной бесцветной пленкой.

Допускается неоднородность окрашивания в виде более светлых вкраплений и/или пятен.

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг сульфасалазина (салазосульфапиридина).

Вспомогательные вещества: повидон, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза, пропиленгликоль.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

Код классификации лекарственного средства

Аминосалициловая кислота и ее производные.

Код АТХ: A07EC01.

APPROVED BY SCDMT/ISC

EXPERT/DATA

APPLICANT/DATA

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Сульфасалазин (салазосульфапиридин) обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным и бактерицидным действием.

Его действие является результатом влияния двух метаболитов, которые местно воздействуют на стенку кишечника, в то же время, оказывая системное действие.

Сульфапиридин ингибирует действие натуральных клеток киллеров (NK-клеток) и трансформацию лимфоцитов.

Противовоспалительное действие 5-аминосалициловой кислоты, возможно, самое важное свойство при лечении воспалительных заболеваний кишечника, поскольку она ингибирует циклооксигеназу и липооксигеназу в стенке кишечника и тем самым препятствует образованию простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления, а также, вероятно, связывает свободные радикалы кислорода.

Сульфасалазин не обладает обезболивающим эффектом.

Фармакокинетика

Около 30% принятого сульфасалазина всасывается из тонкого кишечника; остальные 70% метаболизируются кишечными бактериями толстого кишечника с образованием сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты. Существуют большие различия в максимальной сывороточной концентрации сульфасалазина и его метаболитов; у медленных ацетиляторов они гораздо выше и связаны с более частым возникновением побочных эффектов. Связь с белками плазмы и соединительной ткани очень высокая. Большая часть абсорбированного сульфасалазина возвращается с желчью в кишечник; небольшая часть выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения сульфасалазина – 5 - 10 ч. Большинство образованного сульфапиридина абсорбируется и достигает максимальной концентрации в сыворотке крови через 12 – 24 часов после приема препарата. Сульфапиридин

SmPCPIL046620_1	22.01.2014 – Updated: 22.01.2014	Page 1 of 5
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

подвергается метаболизму в печени (ацелирование, гидрокселирование и конъюгация с глюкуроновой кислотой) и выводится почками. Период полувыведения – 6 - 14 ч, в зависимости от скорости ацелирования.

Лишь около 30% 5-аминосалициловой кислоты абсорбируется и ацелируется в печени, а затем выводится почками. Остальная часть выводится в неизменном виде с калом.

Показания для применения

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 дозировка

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.

Острые приступы язвенного колита и проктита, болезни Крона

Взрослые и дети старше 16 лет должны принимать 2 - 4 таблетки (1 - 2 г) 4 раза в сутки.

Детям старше двух лет можно давать 40 - 60 мг препарата на килограмм массы тела в сутки.

При достижении ремиссии дозу следует постепенно снижать.

Поддерживающая терапия в фазе ремиссии язвенного колита и проктита

Рекомендованная поддерживающая доза для взрослых и детей старше 16 лет - 1 таблетка (500 мг) 4 раза в день.

Детям старше 2 лет можно давать 20 - 30 мг сульфасалазина на килограмм массы тела в день.

Длительность поддерживающей терапии не ограничена.

Ревматоидные артриты и ювенильные идиопатические хронические полиартриты

Рекомендованная доза для взрослых и детей старше 16 лет: 2 - 3 г в сутки. Начинать терапию следует с 1 таблетки (500 мг) сульфасалазина в день. Дозировку следует увеличивать постепенно, с недельными интервалами, так, чтобы через 4 недели доза составила 2 таблетки (1 г) 2 - 3 раз в сутки. Клинический эффект становится очевидным на 6 - 10 неделю терапии.

Препарат следует принимать, по меньшей мере, 6 месяцев.

Детям старше 6 лет можно давать 30 - 50 мг препарата на килограмм массы тела в сутки в 2 - 3 приема. Начинать лечение следует с 1/3 или 1/4 рекомендованной дозы, например, с одной таблетки на ночь. Дозировку следует увеличивать постепенно, с недельными интервалами, до достижения рекомендованной дозы. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г (4 таблетки).

Побочное действие

Побочные действия сульфасалазина в основном связаны с высокой концентрацией сульфамиридина в крови, особенно среди людей, у которых его распад происходит медленнее (медленные ацелиаторы). 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 частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

SmPCPIL046620_1	22.01.2014 – Updated: 22.01.2014	Page 2 of 5
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL

APPROVED BY SCDM/JSC

EXPERT/DATA_

APPLICANT/DATA_

20.10.16
21.10.16

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

- редкие ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).
- очень редкие ($< 1/10\ 000$), неизвестные (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.

Исследования

- нечастые: повышение сывороточной концентрации амилазы, билирубина, щелочной фосфатазы и уровней «печеночных» трансаминаз

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- частые: лейкопения, нейтропения, макроцитоз
- нечастые: мегалобластная анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения
- очень редкие: апластическая анемия, метгемоглобинемия, анемия с тельцами Хейнца, гипопротромбинемия, лимфаденопатия, эозинофилия

Расстройства нервной системы

- частые: головная боль
- редкие: периферическая невропатия, головокружение, судороги, атаксия
- очень редкие: асептический менингит

Нарушения органов слуха и равновесия

- нечастые: звон в ушах

Респираторные, торакальные расстройства и нарушения со стороны средостения

- редкие: легочная инфильтрация, диспноэ, кашель
- очень редкие: фиброзный альвеолит

Желудочно-кишечные расстройства

- частые: тошнота, рвота
- нечастые: диарея, стоматит, паротит
- редкие: панкреатит

Нарушения со стороны почек и мочеполовой системы

- редкие: нефротический синдром, гематурия, протеинурия, кристаллурия

Нарушения обмена веществ и расстройства питания

- частые: анорексия
- нечастые: у пациентов с порфирией прием сульфасалазина может привести к обострению заболевания

Нарушения иммунной системы

- очень редкие: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, сывороточная болезнь, генерализованная кожная сыпь, мультиформная экзантема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, лекарственно-индуцированная лихорадка, периорбитальная отечность, узелковый полиартериит конъюнктивы или роговицы, крапивница, зуд, покраснение, которое может проявляться вне зависимости от дозы.

Гепатобилиарные нарушения

- редкие: гепатит; окрашивание мочи, кожи или мягких контактных линз в желто-оранжевый цвет.

Нарушения репродуктивной системы и нарушения молочной железы

- нечастые: обратимая олигоспермия, обратимое мужское бесплодие

Психические нарушения

- нечастые: депрессия, бессонница
- редкие: галлюцинации

Если наблюдаются серьезные побочные эффекты, то лечение необходимо прекратить.

Противопоказания

SmPCPIL046620_1	22.01.2014 – Updated: 22.01.2014	Page 3 of 5
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL EXPERT/DATA_

APPLICANT/DATA_

APPROVED BY SCMC/ISTC

20.10.16
21.10.16

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

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

Препарат нельзя принимать пациентам с острой порфирией и/или гранулоцитопенией.

Препарат не рекомендован детям до 2 лет с хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки и детям до 6 лет с ювенильным идиопатическим хроническим полиартритом, поскольку безопасность и эффективность лечения не были доказаны. Кроме того, препарат не рекомендуется при системной форме ювенильного идиопатического хронического полиартрита, поскольку это зачастую может повлечь нежелательные последствия, включая сывороточноподобные реакции.

Передозировка

Слишком большие дозы вызывают тошноту, рвоту и боли в животе. При очень высоких дозах может развиваться анурия, кристаллурия, гематурия и симптомы токсического поражения центральной нервной системы (судороги).

Токсичность пропорциональна концентрации сульфацида в сыворотке крови.

Лечение: предотвращение всасывания препарата (рвота, промывание желудка, опорожнение кишечника), ощелачивание мочи, форсированный диурез. В случае анурии и / или почечной недостаточности потребление жидкости и электролитов следует ограничить. Эффективность принимаемых мер может мониторироваться путем определения концентрации сульфацида в плазме крови.

Меры предосторожности

Рекомендуется перед началом лечения сульфасалазином и, при необходимости, во время лечения препаратом, делать анализы крови (клинический анализ крови: в начале лечения 1 – 2 раза в месяц, потом - каждые 3 – 6 месяцев) и мочи пациентам с почечной недостаточностью. Во время лечения пациенты должны употреблять повышенное количество жидкости.

При лечении сульфасалазином особое внимание следует уделять пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой и аллергией (возможна перекрестная гиперчувствительность к фуросемиду, тиазидным диуретикам, производным сульфаниламидов и ингибиторам карбоангидразы).

При более мягких формах аллергии на сульфасалазин пациенты могут быть десенсибилизированы.

Беременность и лактация

Данные, собранные с участием ограниченного числа беременных пациенток, не демонстрируют негативного влияния сульфасалазина на протекание беременности или на здоровье плода и новорожденного ребенка. На сегодняшний день нет других релевантных эпидемиологических данных. Беременным женщинам назначать препарат следует с осторожностью. Беременные женщины могут принимать сульфасалазин при очевидной необходимости и в минимально эффективных дозах. Сульфасалазин не рекомендован в последнем триместре беременности, т.к. он может вытеснять билирубин из центров связывания белков плазмы у новорожденных и быть причиной ядерной желтухи. У новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы это может привести к гемолитической анемии.

Очень малое количество сульфасалазина выделяется с грудным молоком; таким образом, вероятность развития ядерной желтухи у здорового новорожденного является незначительной, что также подтверждается опытом. Могут возникнуть сложности у недоношенных младенцев или других новорожденных с риском. Ситуация с сульфацидом отличается: его концентрация в молоке достигает 40% от концентрации в плазме, но он, однако, в умеренной степени связывается с белками плазмы. Поскольку последствия приема сульфасалазина у детей, находящихся на грудном вскармливании, не были достаточно хорошо изучены, то кормление грудью во время лечения не рекомендуется.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

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

SmPCPIL046620_1	22.01.2014 – Updated: 22.01.2014	Page 4 of 5
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL

APPROVED BY SCOMEX JSC

EXPERT/DATA - 20.10.16

APPLICANT/DATA - 21.10.16

1.3.1	Sulfasalazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сульфасалазин уменьшает всасывание фолиевой кислоты и дигоксина.

При приеме одновременно с антикоагулянтами или гипогликемическими сульфидами сульфасалазин усиливает их действие.

Условия и срок хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Срок годности 5 лет.

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

50 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 500 мг (блистер по 10 таблеток, 5 блистеров в картонной пачке).

Производитель

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

261737

APPROVED BY SCDMTE/SC

EXPERT/DATA_

APPLICANT/DATA_

20.10.16
20.10.16

SmPCPIL046620_1	22.01.2014 – Updated: 22.01.2014	Page 5 of 5
-----------------	----------------------------------	-------------

CONFIDENTIAL

4