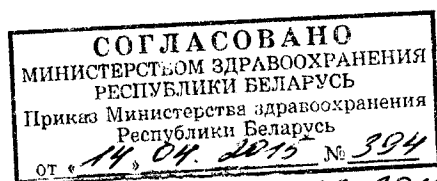


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

### Сульфасалазин

**Торговое название:** Сульфасалазин

**Международное непатентованное название:** Сульфасалазин/  
Sulfasalazine.

**Форма выпуска:** таблетки покрытые оболочкой 500 мг.

**Описание:** таблетки покрытые оболочкой, от желтого до темно-желтого цвета, круглые с двояковыпуклой поверхностью. Допускается мраморность.

**Состав:** одна таблетка содержит: *действующего вещества* – сульфасалазина – 500 мг; *вспомогательные вещества:* кукурузный крахмал, повидон К-30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция гидрофосфат, Опадрай белый (в том числе гипромеллоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид E171, тальк), окрашивающий пигмент: железа оксид желтый E 172.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, оказывающие противовоспалительное действие в кишечнике. Производные аминосалициловой кислоты.

Код АТХ: А07ЕС01.

#### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Сульфасалазин (салазосульфапиридин) является азосоединением сульфопиридина с 5-аминосалициловой кислотой). Обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным антимикробным действием. Эффект лекарственного средства обусловлен действием двух его активных метаболитов – сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты.

дина и 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), которые в больших количествах накапливаются в соединительной ткани, серозных жидкостях, печени и стенке кишечника. При этом они местно воздействуют на стенку кишечника, а также оказывают системное действие. Сульфапиридин, вероятно, ингибирует действие натуральных киллеров и процессы трансформации лимфоцитов. Сульфапиридин также является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, прекращает синтез фолатов в клетках микроорганизмов и, тем самым, обуславливает антибактериальное действие. Активен в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки (*Streptococcus spp.*, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*).

Основным действием лекарственного средства, вероятно, является противовоспалительный эффект 5-АСК, которая ингибирует циклооксигеназу и липоксигеназу в стенке кишечника, что препятствует образованию простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления.

Сульфасалазин не обладает обезболивающим или жаропонижающим эффектом.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Сульфасалазин плохо абсорбируется в кишечнике (не более 10 % - 30 % принятого сульфасалазина всасывается в основном из тонкого кишечника, после чего равномерно распределяется в соединительных тканях). Остальная часть подвергается расщеплению микрофлорой толстого кишечника с образованием 60 – 80 % сульфапиридина и 25 % 5-АСК. Максимальные сывороточные концентрации сульфасалазина при приеме таблеток после еды достигаются через 3 - 12 ч (в среднем – через 6 ч) и составляют 6 мкг/мл (для дозы 1000 мг). Пиковые концентрации метаболитов в плазме достигаются через 10 ч, при этом абсорбция сульфапиридина составляет 60 %, а 5-АСК не более 30 %.

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы (в основном – альбумином) и соединительной ткани очень высокая и составляет: для сульфасалазина – более 99 %, для суль-

фапиридина – 70 %, для 5-АСК – 43 %, а для ацетилсульфапиридина (основного метаболита сульфапиридина) – около 90 %. Объем распределения составляет  $7,5 \pm 1,6$  л. Сульфасалазин накапливается преимущественно в перитонеальной и соединительной ткани, синовиальной и плевральной жидкостях. 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.

#### *Метаболизм*

В печени сульфапиридин биотрансформируется в основном путем ацетилирования (часть подвергается гидроксилированию и конъюгации с глюкуроновой кислотой), образованием неактивных метаболитов; 5-АСК – путем ацетилирования.

#### *Выведение*

$T_{1/2}$  сульфасалазина составляет 5 - 10 ч, сульфапиридина – 6 - 14 ч (в зависимости от скорости ацетилирования: для медленных ацетиляторов около 14,8 ч, для быстрых – 10,4 ч), 5-АСК – 0,6 - 1,4 ч. С калом выводится 5 % сульфапиридина и 67 % 5-АСК; 75 – 91 % сульфасалазина выводится почками в течение 3 дней.

#### *Фармакокинетика у особых популяций пациентов*

У пожилых лиц отмечается удлинение периода полуэлиминации (клиническое значение данного эффекта неясно). У детей в возрасте старше 4 лет не отмечено корреляции изменения фармакокинетических параметров с возрастом. Не обнаружено гендерной зависимости изменения фармакокинетических параметров сульфасалазина и его метаболитов.

#### **Показания к применению**

– неспецифический язвенный колит и проктит умеренной и средней степени тяжести (лечение обострений и поддерживающая терапия в фазе ремиссии), а также в составе комплексной терапии при неспецифическом язвенном колите и проктите тяжелого течения;

– болезнь Крона (легкие и среднетяжелые формы в фазе обострения);

– ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический хронический полиартрит, устойчивые к лечению нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами.

Сульфасалазин может применяться в комбинации с кортикостероидами и метронидазолом.

### **Противопоказания**

– гиперчувствительность к действующему веществу, сульфаниламидам и производным салициловой кислоты, или к любому из вспомогательных веществ;

- острая порфирия и/или гранулоцитопения;
- кишечная обструкция или обструкция мочевыводящих путей;
- заболевания крови;
- анемия;

- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;

– детский возраст до 5 лет (особенно 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);

- период лактации;

– не рекомендуется при системной форме ювенильного идиопатического хронического полиартрита, поскольку это зачастую может повлечь нежелательные последствия, включая сывороточноподобные реакции.

### **Способ применения и дозы**

Доза корректируется индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания и переносимости лекарственного средства. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, так как это снижает нежелательное воздействие на ЖКТ.

### Язвенный колит и проктит

*Взрослые. Тяжелое и среднетяжелое обострение:* 2 – 4 таблетки сульфасалазина (1,0 - 2,0 г) 4 раза в сутки, возможно применение в сочетании со стероидами как часть режима интенсивной терапии. При выраженной диарее эффективность лекарственного средства может снижаться за счет быстрого прохождения таблеток по кишечнику. Ночной интервал между приемами не должен превышать 8 ч.

*Легкое обострение:* 2 таблетки 4 раза в сутки со стероидами или без них.

*Поддерживающая терапия:* после индукции ремиссии дозу постепенно снижают до 4 таблеток (2,0 г) в сутки. В этой дозе лекарственное средство необходимо принимать постоянно, поскольку при прекращении лечения даже через несколько лет после тяжелого обострения риск рецидива возрастает в 4 раза.

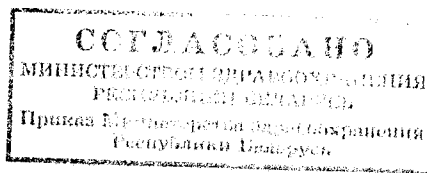
*Дети.* Дозу снижают пропорционально массе тела. В случае *тяжелого обострения или рецидива:* 40 – 60 мг/кг/сут. *Поддерживающая терапия:* 20 – 30 мг/кг/сут.

### Болезнь Крона

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

### Ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический хронический полиартрит

*Взрослые.* Лечение необходимо начинать с 1 таблетки (0,5 г) в сутки, постепенно повышая дозу на 1 таблетку в сутки каждую неделю, пока доза не составит: 2,0 г в сутки (1 таблетка 4 раза в сутки) или 3,0 г в сутки (2 таблетки 3 раза в сутки) в зависимости от переносимости и эффективности лекарственного средства. Действие лекарственного средства проявляется медленно и выраженного эффекта может не наблюдаться в течение 6 – 10 нед. Улучшение подвижности суставов должно сопровождаться снижением СОЭ и уровня СРБ. Возможно одновременное применение НПВП и сульфасалазина.



## Ювенильный идиопатический хронический полиартрит

*Дети в возрасте 6 лет и старше.*

30 – 50 мг/кг/сут, разделенные на 2 - 4 равные дозы. Обычно максимальная доза составляет 2000 мг/сут. Для уменьшения возможной побочной реакции со стороны ЖКТ следует начинать с приема  $\frac{1}{4}$  запланированной поддерживающей дозы с последующим ее повышением на  $\frac{1}{4}$  каждую неделю до достижения поддерживающей дозы. Максимальная доза не должна превышать 2,0 г в сутки (4 таблетки).

*Пациенты пожилого возраста.*

Никаких специальных мер предосторожности не требуется.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* При назначении пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин рекомендовано периодически выполнять контроль анализов мочи, а также гидратации пациентов.

### **Побочное действие**

Побочные действия Сульфасалазина в основном связаны с высокой концентрацией сульфапиридина в крови. Такая ситуация может сложиться у пациентов с замедленным протеканием скорости метаболизма сульфапиридина. Нежелательные эффекты чаще отмечаются у пациентов с ревматоидным артритом. Далее побочные эффекты сгруппированы по группам с указанием частоты возникновения: очень часто (частота более 1 на 10 пациентов), часто (1 случай на 10-100 пациентов), нечасто (1 случай на 100-1000 пациентов), редко (1 случай на 1000-10000 пациентов), очень редко (1 случай более чем на 10000 пациентов), неизвестно (данные о частоте не установлены).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* часто: лейкопения, нейтропения, макроцитоз; нечасто: мегалобластная анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения; очень редко: апластическая анемия, метгемоглобинемия, анемия с тельцами Хейнца, гипопротромбинемия, лимфаденопатия, эозинофилия.

*Нарушения иммунной системы: очень редко:* токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок, сывороточная болезнь, генерализованная кожная сыпь, мультиформная экзантема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, лекарственно-индуцированная лихорадка, периорбитальная отечность, узелковый полиартериит, инъекция конъюнктивы или роговицы, крапивница, зуд, покраснение.

*Нарушения обмена веществ и расстройства питания: часто:* анорексия, *нечасто:* обострение порфирии.

*Психические нарушения: нечасто:* депрессия, бессонница; *редко:* галлюцинации.

*Со стороны нервной системы и органов чувств: часто:* головная боль; *нечасто:* звон в ушах, *редко:* периферическая невропатия, головокружение, судороги, атаксия, *очень редко:* асептический менингит.

*Со стороны дыхательной системы: редко:* интерстициальный пневмонит и другие поражения легочной ткани, легочная инфильтрация, диспноэ, кашель; *очень редко:* фиброзный альвеолит.

*Со стороны пищеварительной системы: часто:* диспептические явления: тошнота, рвота; *нечасто:* диарея, боль в животе, метеоризм, стоматит, примесь крови в фекалиях, паротит, *редко:* панкреатит.

*Со стороны почек и мочеполовой системы: редко:* нарушения функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия, протеинурия, кристаллурия.

*Гепатобилиарные нарушения: редко:* гепатит; окрашивание мочи, кожи или мягких контактных линз в желто-оранжевый цвет.

*Нарушения репродуктивной системы и нарушения молочной железы: редко:* обратимая олигоспермия, обратимое мужское бесплодие.

*Лабораторные показатели: редко:* повышение сывороточных концентраций амилазы, билирубина, щелочной фосфатазы и уровней «печеночных» трансаминаз.

К независимым от принятой дозы сульфасалазина побочным действиям относят периферическую нейропатию, агранулоцитоз, нефротический синдром, гепатит, эксфолиативный дерматит, крапивницу, обратимую олигоспермию, кашель, бесплодие, одышку и фиброзирующий альвеолит.

Если наблюдаются серьезные побочные эффекты, лечение необходимо прекратить.

### **Особые указания**

Рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью перед началом лечения Сульфасалазином и, при необходимости, во время лечения лекарственным средством систематически контролировать уровень «печеночных» ферментов в плазме крови, картину крови (общий клинический анализ крови; в начале лечения 1 - 2 раза в месяц, потом каждые 3 - 6 месяцев) и мочи.

Во время лечения пациенты должны употреблять повышенное количество жидкости.

С осторожностью назначают пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой и аллергией (возможна перекрестная гиперчувствительность к фуросемиду, тиазидным диуретикам, производным сульфаниламидов и ингибиторам карбоангидразы). Аллергические реакции на сульфасалазин требуют немедленной отмены лекарственного средства. При мягких формах аллергии на сульфасалазин, пациенты могут быть десенсибилизированы.

При применении Сульфасалазина были получены сообщения о развитии жизнеугрожающих кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах кожных реакций и тщательно наблюдать. Наиболее высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в течение первых недель лечения. Если признаки или симптомы синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза появились (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями или



поражение слизистых оболочек), приём Сульфасалазина следует немедленно прекратить.

Лучшие результаты при лечении синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза были получены при ранней диагностике и немедленном прекращении применения Сульфасалазина. Ранняя отмена лекарственного средства связана с лучшим прогнозом. Если у пациента на фоне приёма Сульфасалазина развился синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, применение его не следует более возобновлять.

#### *Беременность и лактация*

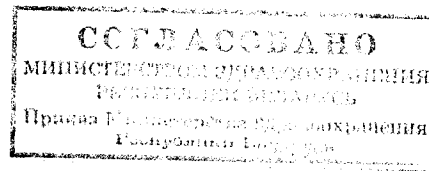
Беременные женщины могут принимать Сульфасалазин только при крайней необходимости и в минимально эффективных дозах. Сульфасалазин не рекомендован в последнем триместре беременности. У новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы прием лекарственного средства может привести к гемолитической анемии. При необходимости применения Сульфасалазина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.*

Сульфасалазин оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Сульфасалазин уменьшает всасывание фолиевой кислоты и дигоксина. Усиливает действие антикоагулянтов, противосудорожных и пероральных гипогликемических средств, а также побочные эффекты цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных средств. Антибиотики в связи с угнетающим действием на кишечную микрофлору могут уменьшать эффективность сульфасалазина при язвенном колите. Лекарственные средства, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.



## **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, боли в животе, головокружение. 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 лекарственного средства (рвота, промывание желудка, опорожнение кишечника), ощелачивание мочи, форсированный диурез, назначение активированного угля; симптоматическая терапия. В случае анурии и/или почечной недостаточности потребление жидкости и электролитов следует ограничить.

## **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

## **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

5 лет. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **Информация о производителе**

Произведено и расфасовано: Синмедик Лабораториз, Фаридабад-121003, Индия.

Упаковано: открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177)735612, 731156.