

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.12.2018 № 2362
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0420/02/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2023 № 498

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Сульфасалазин-ЕН
(Sulfasalazin-EN)

Склад:

діюча речовина: сульфасалазин;

1 таблетка містить 500 мг сульфасалазину;

допоміжні речовини: повідон, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк, триетилцитрат, макрогол 6000, натрію карбоксиметилцелюлоза, метакрилатний сополімер (тип А).

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, світло-коричневі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, які застосовуються при захворюваннях кишечника. Кислота аміносаліцилова та подібні засоби. Сульфасалазин.

Код АТХ А07Е С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Накопичується у сполучній тканині кишечника з вивільненням 5-аміносаліцилової кислоти, яка має протизапальні властивості, та сульфапіридину, який чинить протимікробну дію щодо диплококів, стрептококів, гонококів, кишкової палички. Проявляє імуносупресивну дію, особливо у сполучній тканині, кишківній стінці і серозній рідині, де його концентрація найвища. Сульфапіридин зменшує системне запалення і чинить антибактеріальну дію, перешкоджає дії природних клітинних кілерів і трансформації лейкоцитів. Протизапальна дія 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин) найбільше значуща у лікуванні запальних захворювань кишечника. Головним чином локально вона інгібує циклооксигеназу та ліпооксигеназу у кишківній стінці і таким чином запобігає утворенню простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення. Завдяки низькій абсорбції зменшує запалення у товстому кишечнику.

Фармакокінетика.

Приблизно 30 % прийнятої дози сульфасалазину абсорбується у тонкому кишечнику; інші 70 % метаболізуються кишковими бактеріями у товстому кишечнику у сульфапіридин і 5-аміносаліцилову кислоту. Максимальні концентрації сульфасалазину та його метаболітів у сироватці досить сильно відрізняються у різних пацієнтів – при низькому рівні ацетилювання вони набагато вищі і пов'язані з частішими випадками небажаних явищ. Максимальна

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

сироваткова концентрація сульфасалазину досягається через 3-12 годин після прийому кишковорозчинних таблеток. Він добре зв'язується з білками плазми крові і сполучною тканиною. Найбільша частина абсорбованої кількості сульфасалазину повертається з жовчю в кишечник; незначна кількість виділяється у незміненому вигляді з сечею. Період напіввиведення сульфасалазину становить від 5 до 10 годин.

Найбільша частина звільненого сульфадіазину абсорбується і досягає максимальної концентрації у сироватці крові через 12-24 годин після прийому препарату. Метаболізуються у печінці (шляхом ацетилювання, гідроксилювання і кон'югації з глюкуроновою кислотою), екскретуються нирками. Період напіввиведення – від 6 до 14 годин, залежно від швидкості ацетилювання. Тільки майже 30 % 5-аміносаліцилової кислоти абсорбується та ацетилюється у печінці та виводиться через нирки з сечею. Решта виділяється у незміненому вигляді з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування виразкового коліту від легкого до середнього ступеня тяжкості та як допоміжна терапія при виразковому коліті тяжкого ступеня; подовження періоду ремісії між гострими атаками виразкового коліту;
- лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, у яких саліцилати або інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були недостатньо ефективні (наприклад недостатня терапевтична ефективність або непереносимість при відповідному прийомі певних доз одного або більше НПЗП);
- лікування ювенільного ревматоїдного артриту з поліартритичним синдромом у випадках, коли саліцилати або інші НПЗП були недостатньо ефективні.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до сульфасалазину, його метаболітів, сульфонамідів або саліцилатів;
- кишкова непрохідність або обструкція сечовивідних шляхів;
- порфірія, оскільки повідомляли про утворення сульфонамідами осаду при гострій атаці;
- ураження нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м²) та/або ураження печінки тяжкого ступеня;
- пацієнтам, в анамнезі яких є напади астми тяжкого ступеня, кропив'янка, риніт або інші алергічні реакції, спричинені ацетилсаліциловою кислотою або іншими НПЗП. У таких пацієнтів були зареєстровані анафілактичні реакції з летальним наслідком.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відзначалося зниження абсорбції фолієвої кислоти та дигоксину при їх одночасному застосуванні з сульфасалазином.

Повідомляли про супресію кісткового мозку та лейкемію при одночасному застосуванні тіопурин 6-меркаптопурину або його проліками, азатіопурину, із сульфасалазином (перорального застосування).

Одночасне застосування добових доз сульфасалазину 2 г і тижневих доз метотрексату 7,5 мг у 15 пацієнтів з ревматоїдним артритом (у дослідженні взаємодії лікарських засобів) не призводило до зміни показників фармакокінетики цих лікарських засобів.

Добові дози сульфасалазину 2 г (максимум 3 г) і тижневі дози метотрексату 7,5 мг (максимум 15 мг) застосовували у вигляді монотерапії або у комбінації у 310 пацієнтів з ревматоїдним артритом у двох контрольованих 52-тижневих клінічних дослідженнях. У загальному профілі токсичності для цієї комбінації виявлено підвищення частоти небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, особливо нудоти, порівняно з частотою, що спостерігається при застосуванні цих лікарських засобів окремо.

Лабораторні показники. Було декілька повідомлень про можливий вплив на результати лабораторних показників (рідинної хроматографії) норметанефрину у сечі, що призводило до хибно-позитивного результату у пацієнтів, які застосовували сульфасалазин або його метаболіт, месаламін/месалазин.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Особливості застосування.

Препарат Сульфасалазин-ЕН зокрема показаний пацієнтам з виразковим колітом, які не можуть приймати таблетки сульфасалазину без оболонки через непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту та у яких є ознаки того, що ця непереносимість в основному не пов'язана з високими рівнями сульфалпіридину та його метаболітів у крові, наприклад у пацієнтів з нудотою і блюванням при прийомі перших кількох доз лікарського засобу або пацієнтів, у яких зниження дози не зменшило побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Пацієнтам з ревматоїдним артритом або ювенільним ревматоїдним артритом необхідно продовжувати підтримувати режим відпочинку та фізіопроцедури згідно з показаннями. На відміну від протизапальних лікарських засобів, ефект препарату Сульфасалазин-ЕН спостерігається не одразу. Рекомендується проводити супутнє лікування анальгетиками та/або нестероїдними протизапальними препаратами принаймні до появи ефекту препарату.

Повідомляли про відмову печінки та підвищення рівня ензимів у сироватці крові під час лікування 5-аміносаліциловою кислотою/продуктами месалазину у пацієнтів із захворюванням печінки в анамнезі. Тому препарат Сульфасалазин-ЕН протипоказаний пацієнтам з ураженням печінки тяжкого ступеня (див. «Протипоказання»). Потрібно дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам з ураженням печінки від помірнього до середнього ступеня тяжкості та застосовувати препарат тільки за умови, якщо користь від застосування значно перевищує ризик для пацієнта. Потрібно контролювати функції печінки до початку терапії та періодично протягом лікування. Повідомлення про ураження нирок, що включали нефропатію мінімальних змін та хронічний інтерстиціальний нефрит, були пов'язані з застосуванням месаламіну та його про-препаратів. Препарат Сульфасалазин-ЕН протипоказаний пацієнтам з ураженням нирок тяжкого ступеня (див. «Протипоказання»). Потрібно дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам з ураженням нирок від помірнього до середнього ступеня тяжкості та застосовувати препарат тільки за умови, якщо користь від застосування значно перевищує ризик для пацієнта. Потрібно контролювати функції нирок до початку терапії та періодично протягом лікування. Повідомляли про пов'язані із застосуванням сульфасалазину летальні випадки через реакції гіперчутливості, агранулоцитоз, апластичну анемію, інші дискразії крові, пошкодження печінки і нирок, незворотні зміни нервово-м'язової та центральної нервової системи та фіброзуючий альвеоліт. Наявність таких клінічних симптомів як біль у горлі, підвищення температури тіла, блідість, пурпура або жовтяниця можуть бути ознаками серйозних порушень з боку крові або гепатотоксичності. Пацієнтам, які отримують препарат Сульфасалазин-ЕН, необхідно зробити загальний аналіз крові, а також аналіз сечі з ретельним мікроскопічним дослідженням. У період очікування результатів аналізів крові необхідно припинити лікування сульфасалазином.

Олігоспермія та безпліддя можуть виникати у чоловіків на тлі терапії сульфасалазином. При відміні лікарського засобу відбувається оборотний розвиток цих ефектів протягом 2-3 місяців.

Повідомляли про серйозні інфекції, зокрема летальний сепсис і пневмонію. Деякі інфекції були пов'язані з агранулоцитозом, нейтропенією або мієлосупресією. У разі виникнення у пацієнта серйозної інфекції необхідно припинити застосування препарату. Під час і після лікування препаратом потрібно уважно відстежувати стан пацієнтів на предмет виявлення ознак і симптомів інфекції. Пацієнту, у якого під час лікування препаратом розвинулася нова інфекція, потрібно проводити негайне і повне діагностичне обстеження для виявлення інфекції та мієлосупресії. Необхідно бути обережними при розгляді можливості застосування сульфасалазину у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі або супутніми захворюваннями чи одночасним застосуванням лікарських засобів, які можуть сприяти розвитку інфекцій у пацієнта.

Тяжкі реакції гіперчутливості можуть впливати на стан внутрішніх органів, спричиняючи гепатит, нефрит, міокардит, моноклеозоподібний синдром (псевдомононуклеоз),

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

патологічні зміни з боку крові (зокрема, гематофагічний гістіоцитоз) та/або пневмоніт, включаючи еозинофільну інфільтрацію.

Повідомляли про серйозні шкірні реакції, пов'язані з застосуванням сульфасалазину, деякі з летальним наслідком, зокрема ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти мають найвищий ризик розвитку цих явищ на ранніх етапах терапії, і більшість цих явищ виникає у перший місяць лікування.

Сульфасалазин необхідно відмінити при першій появі висипань на шкірі, патологічних змін на слизовій оболонці або при інших ознаках гіперчутливості.

Повідомляли про тяжкі системні реакції гіперчутливості, які загрожували життю, наприклад медикаментозні висипання з еозинофілією та системні симптоми у пацієнтів, які отримували сульфасалазин. Навіть якщо висипання не спостерігаються, можуть з'являтися ранні ознаки гіперчутливості, наприклад підвищення температури тіла або лімфаденопатія. Якщо наявні такі ознаки або симптоми, необхідно негайно обстежити стан пацієнта. Якщо неможливо виявити іншу причину розвитку цих ознак або симптомів, лікування сульфасалазином необхідно припинити.

Слід стежити за станом пацієнтів з гіперчутливістю до фуросеміду, тіазидних діуретиків, інгібіторів карбоангідрази на предмет виявлення ознак висипання на шкірі, пошкодження на слизових оболонках або інших проявів алергічних реакцій.

Запобіжні заходи.

Загальні положення. Препарат необхідно призначати з обережністю пацієнтам з тяжкою алергією або бронхіальною астмою. Для запобігання кристалурії та утворенню каменів необхідно забезпечити надходження достатньої кількості рідини до організму. За пацієнтами з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази необхідно уважно спостерігати на предмет виявлення ознак гемолітичної анемії. Ця реакція зазвичай залежить від дози. При виникненні токсичних реакцій або реакцій гіперчутливості лікування препаратом слід негайно припинити. Повідомляли про поодинокі випадки, коли препарат Сульфасалазин-ЕН таблетки при проходженні не руйнувався. У такому випадку застосування препарату необхідно негайно припинити.

Інформація для пацієнтів.

Пацієнтів необхідно поінформувати про можливість виникнення побічних ефектів і необхідність ретельного медичного нагляду. Поява болю у горлі, підвищення температури тіла, блідості, пурпури або жовтяниці може вказувати на серйозне порушення з боку крові. При появі будь-якої реакції з цього переліку пацієнту необхідно звернутися за медичною допомогою.

Пацієнтів потрібно проінструктувати, що прийом препарату має бути у двох рівних дозах, бажано після їди, і ковтати таблетки треба цілими. Потрібно повідомити, що сульфасалазин може призводити до зміни кольору сечі або шкіри на оранжево-жовтий.

Виразковий коліт. Пацієнти з виразковим колітом повинні знати, що виразковий коліт рідко виліковується повністю, а ризик виникнення загострення може суттєво знижуватися після тривалого застосування препарату Сульфасалазин-ЕН у підтримуючій дозі.

Ревматоїдний артрит. Ревматоїдний артрит рідко зникає повністю. Тому показане тривале застосування препарату. Подальше спостереження за пацієнтами, які потребують прийому сульфасалазину, повинні проводити лікарі, щоб визначити необхідність тривалого застосування препарату.

Лабораторні аналізи. До початку застосування препарату Сульфасалазин-ЕН кожні два тижні протягом перших трьох місяців терапії необхідно проводити загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та аналізи функції печінки. Під час наступних трьох місяців такі самі аналізи необхідно проводити один раз на місяць, а потім кожні три місяці і за клінічними показаннями. Також періодично під час лікування препаратом Сульфасалазин-ЕН потрібно проводити загальний аналіз сечі та оцінювати функцію нирок (див. розділ «Вплив на результати лабораторних аналізів» нижче).

Може бути доцільним визначення рівнів сульфапіридину у сироватці крові, оскільки концентрації вище 50 мкг/мл, імовірно, пов'язані з підвищеною частотою виникнення побічних реакцій.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Сульфасалазин перорального застосування пригнічує абсорбцію та метаболізм фолієвої кислоти, що може спричинити її дефіцит в організмі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») та, у свою чергу, потенційно вплинути на розвиток серйозних розладів з боку системи крові (таких як макроцитоз та панцитопенія).

Вплив на результати лабораторних аналізів

Існує кілька повідомлень про можливий вплив сульфасалазину або його метаболіту месаламіну/месалазину на аналіз норметанефрину в сечі методом рідинної хроматографії, що призводить до хибнопозитивного результату тесту.

Сульфасалазин або його метаболіти можуть впливати на поглинання ультрафіолетового випромінювання, особливо при 340 нм, і можуть перешкоджати деяким лабораторним аналізам, які використовують NAD(H) або NADP(H) для вимірювання поглинання ультрафіолетового випромінювання навколо цієї довжини хвилі. Прикладами таких аналізів можуть бути аналіз на сечовину, аміак, LDH, α -HBDH і глюкозу. При лікуванні сульфасалазином у високих дозах можливий вплив на аланінамінотрансферазу (ALT), аспартатамінотрансферазу (AST), креатинкіназу м'язів/мозку (СК-МВ), глутаматдегідрогеназу (GLDH) або тироксин. Слід проконсультуватися з лабораторією щодо використаної методології. Якщо пацієнт отримує сульфасалазин, це потрібно враховувати при оцінці лабораторних результатів аналізу. Результати слід інтерпретувати в поєднанні з клінічними даними.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

За опублікованими даними щодо застосування сульфасалазину вагітним жінкам немає свідчень про ризики тератогенного впливу. Імовірність негативного впливу на плід при застосуванні сульфасалазину у період вагітності низька. При пероральному застосуванні сульфасалазин пригнічує всмоктування та метаболізм фолієвої кислоти та може призвести до дефіциту фолієвої кислоти. Оскільки шкідливий вплив повністю не виключається, сульфасалазин можна призначати вагітним жінкам лише у разі явної необхідності у мінімальних дозах.

На час лікування слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ефект сульфасалазину на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або іншими механізмами систематично не оцінювали.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, враховуючи тяжкість захворювання та переносимість препарату.

Пацієнтам слід приймати таблетки під час прийому їжі. Таблетки потрібно ковтати цілими, не розламувати і не кришити, запивати 1 склянкою рідини.

Якщо пацієнт пропустив прийом чергової дози препарату, потрібно прийняти її якнайшвидше. Якщо вже наближається час прийому наступної дози, потрібно продовжити рекомендований графік лікування (без подвоєння дози).

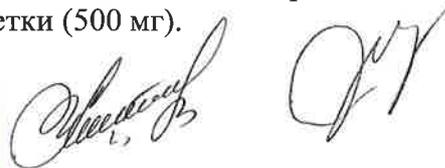
Виразковий коліт

Початкова терапія

Дорослі: 3-4 г на добу у рівно поділених дозах з інтервалами між прийомами не більше 8 годин. Можна порекомендувати розпочати терапію нижчими дозами, наприклад 1-2 г на добу, для зменшення можливої непереносимості з боку шлунково-кишкового тракту. Якщо для досягнення бажаного терапевтичного ефекту необхідно застосовувати добову дозу понад 4 г, потрібно враховувати підвищення ризику розвитку токсичних реакцій.

Діти віком від 6 років: доза 40-60 мг/кг маси тіла протягом кожного 24-годинного періоду, розділена на 3-6 прийомів. Препарат не рекомендований дітям, для яких разова доза, розрахована виходячи з їх маси тіла, становить менше 1 таблетки (500 мг).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Підтримуюча терапія

Дорослі: 2 г на добу.

Діти віком від 6 років: доза 30 мг/кг маси тіла протягом кожного 24-годинного періоду, розподілена на 4 прийоми. Препарат не рекомендований дітям, для яких разова доза, розрахована, виходячи з їх маси тіла, становить менше 1 таблетки (500 мг).

Ефективність препарату Сульфасалазин-ЕН при гострому виразковому коліті можна оцінювати за клінічними критеріями, зокрема при наявності підвищеної температури тіла, зміни маси тіла і ступеня та частоти діареї і кровотечі, а також за результатами сигмоскопії та оцінки зразків, отриманих під час біопсії. Часто необхідно продовжити прийом лікарського засобу, навіть якщо клінічні симптоми, включаючи діарею, були взяті під контроль. Якщо під час ендоскопічного дослідження підтверджено задовільний ступінь покращення стану, дозу препарату Сульфасалазин-ЕН необхідно зменшити до підтримуючої. Якщо діарея виникає знову, дозу необхідно підвищити до попередньої ефективної дози.

Сульфасалазин-ЕН, зокрема, показаний пацієнтам, які не можуть приймати таблетки сульфасалазину без оболонки через непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад зниження апетиту, нудота). Якщо симптоми непереносимості з боку шлунка (зниження апетиту, нудота, блювання тощо) спостерігаються при застосуванні перших кількох доз препарату Сульфасалазин-ЕН, вони, імовірно, виникли через підвищення сумарних рівнів сульфапіридину у сироватці крові і можуть бути зменшені при зниженні добової дози препарату Сульфасалазин-ЕН удвічі з наступним її поступовим підвищенням протягом кількох днів. Якщо непереносимість з боку шлунка спостерігається і надалі, застосування лікарського засобу необхідно припинити на 5-7 днів, а потім розпочати знову з менших добових доз.

Ревматоїдний артрит у дорослих

2 г на добу у двох рівних дозах. Рекомендується починати терапію нижчими дозами препарату Сульфасалазин-ЕН, наприклад 0,5-1 г на добу для зменшення можливої непереносимості з боку шлунково-кишкового тракту. Рекомендований режим дозування наведено нижче.

При ревматоїдному артриті ефект препарату Сульфасалазин-ЕН можна оцінити за ступенем покращення стану, за кількістю суглобів з активним запаленням і його вираженістю. Терапевтична ефективність спостерігається вже через 4 тижні після початку лікування препаратом, проте в деяких пацієнтів може виникнути необхідність у лікуванні протягом 12 тижнів до виявлення клінічних переваг. Може бути розглянута можливість підвищення добової дози препарату до 3 г, якщо клінічна ефективність через 12 тижнів є недостатньою. Рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом при застосуванні дози понад 2 г на добу.

Рекомендований режим дозування при ревматоїдному артриті у дорослих:

Тиждень лікування	Кількість таблеток препарату Сульфасалазин-ЕН	
	Зранку	Ввечері
1-й	-	Одна
2-й	Одна	Одна
3-й	Одна	Дві
4-й	Дві	Дві

Ювенільний ревматоїдний артрит із поліартритичним синдромом

Препарат не рекомендований дітям, для яких разова доза розрахована, виходячи з їх маси тіла, становить менше 1 таблетки (500 мг).

Діти віком від 6 років: 30-50 мг/кг маси тіла на добу, розподілені на 2 рівні дози. Зазвичай максимальна доза становить 2 г на добу. Для зменшення можливої непереносимості з боку шлунково-кишкового тракту слід розпочинати з чверті або третини запланованої підтримуючої дози та підвищувати її кожного тижня до досягнення підтримуючої дози через 1 місяць.

Окремі пацієнти можуть бути чутливими до лікування сульфасалазином. Повідомляли про різні схеми десенсибілізації, які були ефективними у 34 з 53 пацієнтів, у 7 з 8 пацієнтів і у 19 з 20 пацієнтів. Ці схеми передбачають, що розпочинати слід з початкової сумарної добової дози 50-250 мг сульфасалазину з подвоєнням дози кожні 4-7 днів до отримання бажаного

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



терапевтичного рівня. Якщо виникають симптоми чутливості, необхідно припинити лікування препаратом. Не можна проводити десенсибілізацію пацієнтам з агранулоцитозом в анамнезі або пацієнтам, у яких спостерігалася анафілактоїдна реакція на попередній прийом сульфасалазину.

Діти.

Безпечність та ефективність препарату у пацієнтів віком до 2 років з виразковим колітом не встановлені.

Безпечність та ефективність препарату при лікуванні ознак і симптомів ювенільного ревматоїдного артрити з поліартритичним синдромом у пацієнтів віком від 6 до 16 років підтвержені даними відповідних добре контрольованих досліджень з участю дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. Екстраполяція даних дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом на дітей з ювенільним ревматоїдним артритом з поліартритичним синдромом ґрунтується на схожості захворювання та ефективності терапії у цих двох групах пацієнтів. Опубліковані результати досліджень підтверджують можливість екстраполяції даних з безпечності та ефективності сульфасалазину при ювенільному ревматоїдному артриті з поліартритичним синдромом (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомляли про високу частоту небажаних явищ у пацієнтів із системним перебігом ювенільного артрити. Застосування препарату у дітей із системним перебігом ювенільного ревматоїдного артрити часто призводило до виникнення реакції, подібної на сироваткову хворобу. Часто ця реакція була тяжкою і проявлялася підвищенням температури тіла, нудотою, блюванням, головним болем, висипаннями і відхиленням від норми результатів аналізів функції печінки. Лікування сульфасалазином при системному перебігу ювенільного ревматоїдного артрити не рекомендується.

Передозування.

Існують докази того, що частота і тяжкість токсичних реакцій при передозуванні безпосередньо пов'язані із сумарною концентрацією сульфапіридину в сироватці крові. Симптоми передозування можуть включати нудоту, блювання, розлад шлунку і болі в животі. У тяжких випадках можуть спостерігатися симптоми з боку центральної нервової системи, зокрема сонливість, судоми. Для контролю процесу одужання після передозування можна використовувати показники концентрації сульфапіридину у сироватці крові.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок мають підвищений ризик виникнення тяжкої токсичності.

Немає документально підтверджених повідомлень про летальні випадки через прийом значних одноразових доз сульфасалазину. Неможливо визначити LD₅₀ у лабораторних тварин, зокрема мишей, оскільки найвища пероральна добова доза сульфасалазину, яку можна було ввести (12 г/кг), не призводила до летального наслідку. Регулярне застосування сульфасалазину у дозі 16 г на добу у вигляді таблеток не призводило до летального наслідку у пацієнтів.

Інструкції при передозуванні. За показаннями промивання шлунку або стимуляція блювання та застосування проносних препаратів. Підлужнення сечі. При нормальній функції нирок необхідно інтенсивне насичення організму водою. При наявності олігурії слід обмежити кількість введеної рідини та сольових розчинів і провести відповідне лікування. При повній блокаді нирок кристалами можна провести катетеризацію сечоводів. Низька молекулярна маса сульфасалазину і його метаболітів може сприяти їхньому виведенню за допомогою діалізу.

Пацієнти мають бути обстежені на предмет виявлення ознак розвитку метгемоглобінемії або сульфгемоглобінемії. У разі цих станів слід призначати відповідну терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням сульфасалазину при виразковому коліті, були анорексія, головний біль, нудота, блювання, розлади шлунку і зворотна олігоспермія. Ці реакції виникали приблизно в одній третині пацієнтів. Такі побічні реакції як свербіж, кропив'янка, висипання, підвищення температури тіла, анемія з тільцями

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Гейнца, гемолітична анемія і ціаноз виникали рідше (1 на 30 пацієнтів або менше). Досвід показує, що при застосуванні добової дози 4 г або більше чи при сумарних рівнях сульфадіпірину у сироватці крові вище 50 мкг/мл частота побічних реакцій має тенденцію до зростання.

Застосування сульфасалазину при ревматоїдному артриті у дорослих супроводжувалося виникненням подібних побічних реакцій, хоча частота окремих реакцій була вищою. У дослідженнях ревматоїдного артриту часто відзначали такі побічні реакції: нудота (19 %), диспепсія (13 %), висипання (13 %), головний біль (9 %), біль у животі (8 %), блювання (8 %), підвищення температури тіла (5 %), запаморочення (4 %), стоматит (4 %), свербіж (4 %), відхилення від норми результатів аналізів функції печінки (4 %), лейкопенія (3 %) і тромбоцитопенія (1 %). Надходило одне повідомлення про 10 % рівень пригнічення імуноглобуліну. Ця реакція мала повільний зворотний розвиток та рідко супроводжувалася клінічними симптомами.

Загалом побічні реакції у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом подібні до тих, які спостерігаються у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, за винятком високої частоти синдрому, подібного до сироваткової хвороби, при системному перебігу ювенільного ревматоїдного артриту. В одному клінічному дослідженні спостерігався 10 % рівень пригнічення імуноглобуліну.

Хоча у переліку нижче подана лише невелика кількість побічних реакцій, про які повідомляли при застосуванні цього конкретного лікарського засобу, фармакологічна схожість сульфонамідів передбачає, щоб при застосуванні препарату Сульфасалазин-ЕН враховувалася кожна з цих реакцій.

Побічні реакції, які виникають нечасто або рідко

Інфекції та інвазії: асептичний менінгіт, псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз, мегалобластна (макроцитарна) анемія, пурпура, гіпопротромбінемія, метгемоглобінемія, макроцитоз, вроджена нейтропенія і мієлодиспластичний синдром.

З боку імунної системи: мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), ексфолюативний дерматит, епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) з пошкодженням рогівки, медикаментозні висипання з еозинofilією і системними симптомами (DRESS), анафілаксія, синдром сироваткової хвороби, інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт з або без еозинofilії, васкуліт, фіброзуючий альвеоліт, плеврит, перикардит з або без тампонади, алергічний міокардит, вузликосий поліартеріїт, вовчакоподібний синдром, гепатит і некроз печінки з або без імунних комплексів, фульмінантний гепатит, що деколи призводить до трансплантації печінки, гострий віспоподібний параспоріаз (синдром Муха-Габермана), рабдоміоліз, фотосенситизація, артралгія, періорбітальний набряк, ін'єкція кон'юнктиви і білкової оболонки ока та алопеція, реакції гіперчутливості.

З боку шлунково-кишкового тракту: гепатит, печінкова недостатність, панкреатит, кров'яниста діарея, порушення абсорбції фолієвої кислоти, порушення абсорбції дигоксину, стоматит, діарея, болі у животі та нейтропенічний ентероколіт, загострення виразкового коліту.

Психічні розлади: депресія.

З боку центральної нервової системи: розлади відчуття смаку, поперечний мієліт, судоми, менінгіт, поперечне ураження заднього канатика спинного мозку, синдром кінського хвоста, синдром Гійєна-Барє, енцефалопатія, периферична невропатія, пригнічення психічних функцій, запаморочення, втрата слуху, розлади нюху, безсоння, атаксія, галюцинації, шум у вухах і сонливість.

З боку нирок: токсична нефропатія з олігурією та анурією, нефрит, нефротичний синдром, інфекції сечовивідних шляхів, гематурія, кристалурія, протеїнурія і гемолітико-уремічний синдром, інтерстиціальний нефрит.

Інші реакції: зміна кольору сечі та зміна кольору шкіри.

Сульфонаміди мають визначену хімічну схожість із деякими струмогенними засобами, діуретиками (ацетазоламід і тіазиди) і пероральними гіпоглікемічними препаратами. У пацієнтів, які отримують сульфонаміди, рідко виникає збільшення зобу, гіпоглікемія, діурез.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

З цими засобами може спостерігатися перехресна чутливість. Очевидно, щурі особливо чутливі до струмогенних ефектів сульфонамідів, а довготривале застосування їх у тварин цього виду призводило до злоякісних пухлин щитовидної залози.

Післяреєстраційні повідомлення

Нижче наведені явища, які виявлені під час післяреєстраційного застосування у клінічній практиці препаратів, які містять месаламін (або метаболізуються до його утворення). Оскільки повідомлення надсилали добровільно від популяції невідомого розміру, оцінити їх частоту неможливо. Ці явища було включено через комбінацію таких факторів як серйозність, частота реєстрації або потенційний причинний зв'язок з месаламіном.

З боку системи крові та лімфатичної системи крові: псевдомононуклеоз.

З боку серця: міокардит.

З боку гепатобіліарної системи: повідомлення про гепатотоксичність, зокрема підвищення показників аналізу функції печінки (СГОТ/АСТ, СГПТ/АЛТ, ГГТ, ЛДГ, лужна фосфатаза, білірубін), жовтяниця, холестатична жовтяниця, цироз, холестатичний гепатит, холестази і можливе гепатоцелюлярне пошкодження, включаючи некроз печінки і печінкову недостатність. Деякі з цих випадків призводили до летального наслідку. Повідомляли про один випадок синдрому, подібного до синдрому Кавасакі, що включав зміни функції печінки.

З боку імунної системи: анафілаксія.

З боку обміну речовин, метаболізму: втрата апетиту, недостатність фолатів.

З боку сечовидільної системи: нефролітіаз.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння: кашель, диспное, орофарингеальний біль.

З боку шкіри та підшкірної тканини: ангіоневротичний набряк, пурпура, екзантема, токсична пустулодерма, червоний плоский лишай, фоточутливість, синдром Гужеро-Шегрена.

З боку судин: блідість.

Зловживання лікарським засобом і залежність від нього: не повідомляли.

Лабораторні дослідження: підвищення ензимів печінки, індукція аутоантитіл.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smrjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Текст узгоджено
22.11.22⁹