**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# АРГЕДИН БОСНАЛЕК®

***Склад:***

*діюча речовина: Silver Sulfadiazine;*

склад на 1 одиницю лікарської форми: 1 г крему містить срібла сульфадіазину 10 мг;

*допоміжні речовини:* парафін білий м'який, пропіленгліколь, віск неіонний емульгований, парафін рідкий, метилпарагідроксибензоат (Е 218), вода очищена.

**Лікарська форма.** Крем.

*Основні фізико-хімічні властивості:* крем від білого до злегка жовтуватого кольору, гомогенної консистенції.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні та хіміотерапевтичні препарати, що застосовуються у дерматології. Сульфонаміди. Код АТХ D06B A01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії срібла сульфадіазину до кінця не встановлений. Вважається, що він є донором іонів срібла, яке, через низку реакцій, зв'язується з ДНК бактеріальної клітини. Сульфадіазин вивільняється у міжклітинну рідину. За деякими даними, можливо, відбувається зв'язування всього комплексу зі стінкою бактеріальної клітини.

Мікробіологічні дослідження in vitro показали, що срібла сульфадіазин має широкий спектр дії проти таких мікроорганізмів:

Чутливі мікроорганізми: *Pseudomonas maltophilia, Pseudomonas fluorescens, Proteus (providencia) rettgeri, Proteus vulgaris, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium diphteriae, Herpes simplex, Herpesvirus hominis, Treponema pallidum, Microsporon audouinii, Trichophyton mentagrophytes.*

Помірно чутливі мікроорганізми: *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Citrobacter sp., Herellea,*

*Staphylococcus epidermidis, Mucor pusillus, Microsporum canis, Microsporum ferrugineum, Trichophyton violaceum, Trichophyton verrucosum, Trichophyton rubrum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton tonsurans, Epidermophyton floccosum; Less sensitive microorganisms.*

Мало чутливі мікроорганізми: *Klebsiella spp, Enterobacter species, Serratia spp, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus, Enterococcus (група D Streptococcus), Clostridium perfringens, Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Rhizopus nigricans.*

Срібла сульфадіазин проникає у некротизовані тканини та ексудат, що є важливим, тому що препарати системної дії неефективні щодо бактеріальної флори у некротизованих тканинах.

*Фармакокінетика.*

Відомо, що при нетривалому (протягом декількох днів) місцевому застосуванні абсорбується лише незначна кількість (˂1 %) срібла. Відомо, що срібло має значну спорідненість до білків, завдяки чому розривається зв'язок із сульфадіазином і відбувається тимчасове зв'язування з білками ексудату рани. Незначна частина сульфадіазину, що вивільнився при цьому (до 10 %), абсорбується, а ⅔ цієї кількості виділяється з організму із сечею.

У пацієнтів з великою площею поверхні опіків, яким застосовували 500–1000 г препарату срібла сульфадіазину на добу, концентрація сульфадіазину в плазмі крові становила 1-2 мг/100 мл.

Концентрація у сечі була в межах 6-40 мг/100 мл, залежно від обсягу поверхні тіла, ураженої опіком.

Після всмоктування срібла сульфадіазин тимчасово зв'язується з білками плазми крові. Подібно до інших сульфонамідів проникає через плаценту.

Сульфадіазин метаболізується у печінці шляхом ацетилювання та окислення.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Профілактика інфікування та лікування інфікованих опіків і ран; лікування термічних та хімічних опіків.

***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до срібла сульфадіазину або інших сульфонамідів, срібла чи до будь-якого іншого інгредієнта препарату;

- генетичний дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (при застосуванні на великих поверхнях може виникнути гемоліз);

- гнійні та опікові рани з масивною ексудацією (недоцільно);

- порфірія.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Срібла сульфадіазин може інактивувати ферментні препарати для очищення рани при їх одночасному застосуванні.

Параамінобензойна кислота або споріднені речовини не погіршують дію сульфадіазину срібла.

Якщо сульфадіазин срібла внаслідок абсорбції виявляється у плазмі крові в значущій кількості, можливі взаємодії з іншими засобами, характерні для системних сульфонамідів, а саме: зниження дії антикоагулянтів, пероральних антидіабетичних засобів, місцевих анестетиків (прокаїну, бензокаїну, тетракаїну) і посилення дії дифенілгідантоїну. Відзначено, що одночасне застосування циметидину може підвищити частоту розвитку лейкопенії.

***Особливості застосування.***

Місцеве застосування сульфадіазину срібла вимагає обережності у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або печінки (може відбуватися кумуляція, для таких пацієнтів потрібен контроль рівня сульфонаміду в сироватці крові) або у яких діагностовано мультиформну ексудативну еритему.

Використання сульфонамідів у недоношених дітей та немовлят віком до 2 місяців може спричинити ядерну жовтяницю (див. розділ *Діти*). Жінкам, які планують вагітність, сульфадіазин срібла слід призначати тільки за призначенням лікаря після оцінки співвідношення ризик/користь.

Під час лікування сульфадіазином повідомлялося про небезпечні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик виникнення таких реакцій існує у перші тижні лікування. При перших проявах гіперчутливості (прогресуючий шкірний висип часто з пухирцями та ураженням слизової оболонки) застосування препарату слід припинити.

Тільки при незначних поверхневих опіках крем можна застосовувати самостійно. Пацієнтам з більш глибокими опіками слід завжди консультуватися з лікарем перед початком лікування. Опіки, що уражують 2 % і більше площі поверхні тіла (приблизно

1 долоня пацієнта відповідає 1 % площі поверхні його тіла), а також опіки, що уражують очі, вуха, обличчя, руки, ноги та/або промежину, потребують медичної оцінки.

Консультація з лікарем потрібна при шкірних ранах, що містять сторонні матеріали, які не можна видалити; при глибоких колотих ранах; укусах тварин; при ранах зі значним почервонінням, раптовим розвитком набряку та ранах, що супроводжуються пропасницею.

При тривалому лікуванні сульфадіазином срібла уражень великої площі зростає ризик перевищення терапевтичної концентрації сульфонамідів у сироватці крові з появою характерних побічних ефектів. Для запобігання цьому слід контролювати формулу крові, концентрацію сульфадіазину у сироватці крові та можливу його присутність у сечі, функцію печінки та нирок. При застосуванні препарату  на великій поверхні тіла пацієнтам з

порушеннями функції нирок/печінки слід контролювати функцію нирок та печінки і показники крові (вміст формених елементів крові). Пацієнту слід давати вдосталь лужного пиття.

Якщо з'являються шкірні або гематологічні реакції, слід припинити застосування препарату. Винятком є можливе виникнення транзиторної лейкопенії на 2-й-3-й день від початку лікування опіків, яка зникає через кілька днів без припинення лікування сульфадіазином срібла. Рекомендується моніторинг показників крові.

Місцеве застосування крему може спричинити виникнення порфірії.

Як і при застосуванні інших протимікробних засобів, може розвинутися суперінфекція.

Дуже рідко можливе підвищення температури тіла, що пов'язано з небажаними побічними ефектами.

Крем містить метилпарагідроксибензоат, який може спричинити алергічну реакцію (можливі реакції відкладеної надчутливості) та пропіленгліколь, який може спричинити подразнення шкіри.

Наявність іонів срібла може спричинити аргірію. Аргірія може проявитися при впливі сонячного проміння (його ультрафіолетового спектру) тих частин, на які застосовувався препарат протягом тривалого часу. Для запобігання аргірії ділянки шкіри, на які застосовують крем, не повинні піддаватися впливу прямих сонячних променів (див. розділ «Побічні реакції»). Через небезпеку забруднення препарат бажано використовувати індивідуально. Крем не залишає плям на одязі і білизні і легко видаляється під час щоденної гігієнічної обробки рани.

Слід уникати потрапляння препарату в очі.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.*

Дослідження на тваринах не довели  ризик для плода при місцевому застосуванні срібла

сульфадіазину. Адекватних контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили. Застосування срібла сульфадіазину у III триместрі вагітності може призвести до ядерної жовтяниці у плода. Препарат не слід застосовувати у період вагітності. Сульфадіазин срібла слід з обережністю призначати жінкам, які планують вагітність.

*Годування груддю.*

Відсутні дані, що підтверджували б можливість потрапляння сульфадіазину срібла при абсорбції через шкіру в материнське молоко. Відомо, що сульфонаміди підвищують ризик білірубінової енцефалопатії у немовлят, тому застосування крему протипоказано у період годування груддю.

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

Дані щодо несприятливого впливу відсутні.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначений для місцевого застосування.

Після очищення ураженої поверхні шкіри препарат шаром товщиною приблизно 2-3 мм наносити безпосередньо на ранову поверхню або на стерильну марлеву серветку. Тривалість лікування становить зазвичай 10-14 днів, залежно від перебігу основного захворювання.

***Діти.***

Оскільки використання сульфонамідів може спричинити ядерну жовтяницю, крем для недоношених дітей і немовлят до 2 місяців життя застосовувати тільки за призначенням лікаря після оцінки співвідношення ризик/користь.

***Передозування.***

Можна очікувати посилення проявів побічних реакцій при тривалому лікуванні опікових ран, які охоплюють велику поверхню шкіри (таких як аргірія, див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із тяжкими опіками при тривалому лікуванні спостерігали значне підвищення рівня срібла у сироватці крові, що нормалізується після припинення лікування. Явище передозування може супроводжуватися неврологічними, нирковими, печінковими, респіраторними та гематологічними проявами.

*Лікування* – симптоматичне. Слід припинити застосування препарату та застосувати відповідні заходи допомоги. У разі необхідності слід контролювати функцію нирок і показники крові. Сульфадіазин, що всмоктався, легко виводиться гемо- і перитонеальним діалізом.

***Побічні реакції.***

При прийомі у рекомендованих дозах зазвичай препарат переноситься добре. Але в окремих випадках можуть виникнути побічні реакції.

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, включаючи дерматити, еритеми та екзантеми, анафілаксія.

*З боку системи крові:* лейкопенія; метгемоглобінемія, особливо у хворих з аномаліями гемоглобіну. Повідомлялося про значне підвищення осмолярності сироватки крові при тривалому регулярному застосуванні на великих площах ураження. Імовірно, таке явище спричинене підвищеною резорбцією пропіленгліколю, що входить до складу препарату.

*З боку шкіри і підшкірної тканини:* подразнення шкіри, відчуття печіння, біль при нанесенні, висипи, фотосенсибілізація, гіперпігментація, знебарвлення шкіри, мультиформна еритема, шкірні реакції гіперчутливості з почервонінням, свербежем, дуже рідко – некроз шкіри. При тривалому застосуванні може спостерігатися накопичення срібла у печінці, нирках, сітківці

очей. В окремих випадках можлива аргірія (забарвлення шкіри в сірий колір, спричинене відкладенням срібла).

При нанесенні крему на великі поверхні (великі дози), особливо після тяжких опіків, були повідомлення про побічні реакції, встановлені при пероральному застосуванні сульфадіазину, такі як нудота, блювання, діарея, глосит, біль у суглобах, головний біль, сплутаність свідомості, судоми, анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, медикаментозна гарячка, порушення функції печінки та/або нирок, гепатит, некроз печінки, кристалурія, інтерстиціальний нефрит, гіпоглікемія, токсичний нефроз, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит.

Медичних працівників, пацієнтів, фармацевтів просимо повідомляти про будь-яку підозру на наявність побічних реакцій або відсутність терапевтичного ефекту за електронною адресою представництва Босналек д.д.: office@bosnalijek.com.ua.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 40 г у тубі, по 1 тубі у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Босналек д.д.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

71000, Сараєво, Юкічева, 53, Боснія і Герцеговина.

**Заявник.** Босналек д.д.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

71000, Сараєво, Юкічева, 53, Боснія і Герцеговина.