

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САЛАЗОПІРИН en-табс

(SALAZOPYRIN EN-tabs)

Склад:

діюча речовина: sulfasalazine;

1 таблетка містить сульфасалазину 500 мг, що відповідає 535 мг сульфасалазину з повідомом;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлози ацетилфталат, пропіленгліколь, тальк, макрогол, віск карнаубський, гліцерол моностеарат, віск білий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: жовто-оранжевого кольору еліптичні опуклі таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, марковані літерами «KPh» з одного боку та кодом препарату «102» – з іншого.

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

Код АТХ А07Е С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії сульфасалазину та його метаболітів, 5-аміносаліцилової кислоти та сульфапіридину, може бути пов'язаним із протизапальними та/або імуномодуючими властивостями, що спостерігалися у тварин та в умовах *in vitro*, з його спорідненістю зі сполучною тканиною та/або з досягненням відносно високої концентрації у серозних рідинах, печінці та стінці кишечника, що було продемонстровано у радіоавтографічних дослідженнях на тваринах. Клінічні дослідження при виразковому коліті, що включали введення сульфасалазину, сульфапіридину і 5-аміносаліцилової кислоти ректально, показали, що основна терапевтична дія може бути зумовлена молекулою 5-аміносаліцилової кислоти. Відносний внесок початкового лікарського засобу та основних метаболітів при ревматоїдному артриті невідомий.

Фармакокінетика.

Дослідження в умовах *in vivo* показали, що абсолютна біодоступність сульфасалазину при пероральному застосуванні становить менше 15 % для початкового лікарського засобу. У кишечнику сульфасалазин метаболізується бактеріями кишечника з утворенням сульфапіридину та 5-аміносаліцилової кислоти. З цих двох речовин сульфапіридин відносно добре абсорбується з кишечника та інтенсивніше метаболізується, тоді як 5-аміносаліцилова кислота абсорбується набагато гірше.

Абсорбція. Після перорального прийому 1 г сульфасалазину 9 здоровими чоловіками абсорбувалося у вигляді початкового лікарського засобу менше 15 % дози сульфасалазину.

Концентрації сульфасалазину у сироватці крові, які можна було визначити, проявлялися у здорових учасників протягом 90 хвилин після перорального прийому препарату. Максимальні концентрації сульфасалазину спостерігаються у межах від 3 до 12 годин після його перорального прийому із досягненням середньої пікової концентрації (6 мкг/мл) через 6 годин. Водночас пікові рівні у плазмі крові сульфапіридину і 5-аміносаліцилової кислоти спостерігаються приблизно через 10 годин після застосування препарату. Цей довший час досягнення пікової концентрації свідчить про проходження препарату через шлунково-кишковий тракт до нижніх відділів кишечника, де відбувається його метаболізм з участю бактерій. Сульфапіридин добре абсорбується з товстого кишечника з очікуваною біодоступністю 60 %. Згідно з результатами того ж самого дослідження, 5-аміносаліцилова кислота абсорбується зі шлунково-кишкового тракту набагато гірше, а її очікувана біодоступність становить 10–30 %.

Розподіл. Після внутрішньовенної ін'єкції розрахований об'єм розподілу для сульфасалазину становив $7,5 \pm 1,6$ л. Сульфасалазин значною мірою зв'язується з альбуміном ($> 99,3$ %), тоді як сульфапіридин зв'язується з альбуміном лише приблизно на 70 %. Ацетилсульфапіридин, основний метаболіт сульфапіридину, зв'язується з білками плазми крові приблизно на 90 %.

Метаболізм. Як зазначено вище, сульфасалазин метаболізується кишковими бактеріями з утворенням сульфапіридину і 5-аміносаліцилової кислоти. Приблизно 15 % дози сульфасалазину абсорбується у вигляді початкового лікарського засобу і метаболізується певною мірою у печінці з утворенням таких самих сполук. Зареєстрований період напіввиведення з плазми крові при внутрішньовенному введенні сульфасалазину становить $7,6 \pm 3,4$ години. Основним шляхом метаболізму сульфапіридину є ацетилювання з утворенням ацетилсульфапіридину. Швидкість метаболізму сульфапіридину з утворенням ацетилсульфапіридину залежить від фенотипу ацетилювання. В осіб зі швидким ацетилюванням середній період напіввиведення сульфапіридину з плазми крові становить 10,4 години, тоді як в осіб з повільним ацетилюванням він становить 14,8 години. Сульфапіридин може також метаболізуватися до 5-гідрокси-сульфапіридину та N-ацетил-5-гідрокси-сульфапіридину. 5-ацетилсаліцилова кислота переважно метаболізується у печінці і кишечнику до утворення N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти, при чому цей шлях не залежить від фенотипу ацетилювання. Через низькі рівні 5-ацетилсаліцилової кислоти у плазмі крові, які досягаються після перорального прийому, неможливо достовірно оцінити її період напіввиведення з плазми крові.

Виведення. Абсорбовані сульфапіридин і 5-аміносаліцилова кислота та їхні метаболіти переважно виводяться із сечею у вигляді вільних метаболітів або кон'югатів глюкуроніду. Більша частина 5-аміносаліцилової кислоти залишається у просвіті товстого кишечника і виводиться з калом у вигляді 5-аміносаліцилової кислоти та ацетил-5-аміносаліцилової кислоти. Розрахований кліренс сульфасалазину після внутрішньовенного введення становив 1 л/год. Згідно з оцінками нирковий кліренс становив 37 % від загального кліренсу.

Особливі групи пацієнтів.

Особи літнього віку. У пацієнтів літнього віку з ревматоїдним артритом спостерігався подовжений період напіввиведення сульфасалазину, сульфапіридину та їхніх метаболітів з плазми крові. Клінічний ефект цього явища невідомий.

Діти. Опубліковано дані про проведення невеликих досліджень з участю дітей віком від 4 років з виразковим колітом і запальним захворюванням кишечника. Порівняно з дорослими, фармакокінетика сульфасалазину і сульфапіридину слабо корелювала з віком пацієнта чи прийнятою дозою. Дотепер порівняльних досліджень, метою яких було б встановлення наявності/відсутності достовірної різниці між фармакокінетикою у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом і дорослих з ревматоїдним артритом, не проводили.

Метаболізм сульфапіридину та ацетилсульфапіридину здійснюється за допомогою різних ферментів, тому виділяють дві популяції: особи зі швидким метаболізмом та особи з повільним метаболізмом. Приблизно 60 % популяції європейської раси можна віднести до осіб, які мають фенотип з повільним ацетилюванням. У цих осіб спостерігатиметься

подовжений період напіввиведення сульфапіридину з плазми крові (14,8 години порівняно з 10,4 години) і накопичення вищих рівнів сульфапіридину у плазмі крові порівняно з особами зі швидким ацетилюванням. Клінічне значення цього факту неоднозначне; проте у невеликому дослідженні фармакокінетики, де визначався статус щодо ацетилювання, в учасників, які належали до осіб з повільним ацетилюванням сульфапіридину, спостерігалася вища частота виникнення небажаних явищ.

Стать. Стать не впливає на рівень і структуру метаболітів сульфасалазину, сульфапіридину або 5-аміносаліцилової кислоти.

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 повних 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 повідомлялося про утворення сульфонамідами осаду при гострому нападі;
- ураження нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м²) та/або ураження печінки тяжкого ступеня;
- наявність в анамнезі нападів астми тяжкого ступеня, кропив'янки, риніту або інших алергічних реакцій, спричинених ацетилсаліциловою кислотою або іншими НПЗП, у зв'язку з ризиком розвитку анафілактичної 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.

Повідомлялося про супресію кісткового мозку та лейкемію при одночасному застосуванні тіопурин-6-меркаптопурину або його пропрепарату азатіоприну 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 як монотерапію або у комбінації 310 пацієнтам з ревматоїдним артритом під час двох контрольованих 52-тижневих клінічних досліджень. 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.

Сульфасалазин або його метаболіт, сульфапіридин, можуть перешкоджати поглинанню ультрафіолету, особливо при 340 нм, і можуть заважати проведенню деяких лабораторних досліджень, які використовують нікотинамід-аденін-динуклеотид або нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат для вимірювання поглинання ультрафіолету навколо цієї довжини хвилі. Приклади таких аналізів можуть включати визначення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатинкінази м'язів/мозку, аміаку, тироксину або глюкози. Помилкові лабораторні результати можливі у пацієнтів, які отримують дози сульфасалазину, що перевищують рекомендовані.

Особливості застосування.

САЛАЗОПІРИН EN-табс, 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 сульфапіридину та його метаболітів у крові, наприклад пацієнтам з нудотою і блюванням при прийомі перших кількох доз лікарського засобу або пацієнтам, 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс спостерігається не одразу. Рекомендується проводити супутнє лікування аналгетиками та/або нестероїдними протизапальними препаратами принаймні до появи ефекту препарату.

Повідомлялося про відмову печінки та підвищення рівня ензимів у сироватці крові під час лікування 5-аміносаліциловою кислотою/препаратами месалазину у пацієнтів із захворюванням печінки в анамнезі. Тому САЛАЗОПІРИН EN-табс протипоказаний пацієнтам з ураженням печінки тяжкого ступеня (див. «Протипоказання»). Потрібно дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам з ураженням печінки від легкого 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. САЛАЗОПІРИН EN-табс протипоказаний пацієнтам з ураженням нирок тяжкого ступеня (див. «Протипоказання»). Потрібно дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам з ураженням нирок від легкого 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. Повідомлялося про пов'язані із застосуванням сульфасалазину летальні випадки через реакції гіперчутливості, агранулоцитоз, апластичну анемію, інші дискразії крові, ураження печінки і нирок, необоротні зміни нервово-м'язової і 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс, необхідно зробити загальний аналіз крові, а також аналіз сечі з ретельним мікроскопічним дослідженням. У період очікування результатів аналізу крові необхідно припинити лікування сульфасалазином. Необхідно припинити прийом САЛАЗОПІРИН EN-табс, якщо під час терапії погіршується функція нирок.

Олігоспермія та безпліддя можуть виникати у чоловіків на фоні терапії сульфасалазином. При відміні лікарського засобу відбувається зворотний розвиток цих ефектів протягом 2–3 місяців.

Повідомлялося 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 щодо 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 пацієнтам 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, мононуклеозоподібний синдром (псевдомононуклеоз), патологічні зміни з боку крові (зокрема гематофагічний гістіоцитоз) та/або пневмоніт, включаючи еозинофільну інфільтрацію.

Повідомлялося 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.

Повідомлялося про інші серйозні шкірні реакції, пов'язані із застосуванням сульфасалазину, деякі з летальним наслідком, зокрема ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку цих явищ є найвищим на ранніх етапах терапії, і більшість з них виникає у перший місяць лікування.

Сульфасалазин необхідно відмінити при першій появі ознак та симптомів тяжких побічних реакцій з боку шкіри або інших ознак гіперчутливості та розглянути можливість подальшої оцінки.

Слід моніторити стан пацієнтів з гіперчутливістю до фуросеміду, тіазидних діуретиків, інгібіторів карбоангідрази щодо виявлення ознак висипання на шкірі, ураження на слизових оболонках або інших проявів алергічних реакцій через можливу гіперчутливість до препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс у таких пацієнтів.

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 щодо виявлення ознак гемолітичної анемії. Ця реакція зазвичай залежить від дози. При виникненні токсичних реакцій або реакцій гіперчутливості лікування препаратом слід негайно припинити.

Повідомлялося про поодинокі випадки, коли таблетки препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс при проходженні через шлунково-кишковий тракт 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 спостереження. 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 необхідно проінструктувати, що прийом препарату має бути у двох рівних дозах, бажано після їди, і ковтати таблетки потрібно цілими. Слід 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 зникає повністю, а ризик виникнення загострення може суттєво знижуватися після тривалого застосування препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс і 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс потрібно проводити загальний аналіз сечі та оцінювати функцію нирок.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування під час вагітності

Адекватних і добре контрольованих досліджень сульфасалазину з участю вагітних жінок не проводили. Дослідження репродуктивної функції, проведені на щурах і кролях, продемонстрували відсутність ознак порушення репродуктивної функції самок або шкідливого впливу на плід. Оскільки результати досліджень репродуктивної функції у тварин не завжди здатні прогнозувати реакцію у людини, цей лікарський засіб слід

застосовувати у період вагітності лише у разі крайньої необхідності.

Повідомлялося про випадки виникнення дефектів нервової трубки у дітей, матері яких приймали у період вагітності сульфасалазин, проте роль сульфасалазину у виникненні цих дефектів не встановлена. Однак пероральне застосування сульфасалазину пригнічує абсорбцію і метаболізм фолієвої кислоти, що може перешкоджати поповненню рівня фолієвої кислоти в організмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») і зменшує ефект добавок з фолієвою кислотою, які застосовуються до та після зачаття і, як показано, зменшують ризик дефектів нервової трубки.

Дослідження 1455 вагітностей, під час яких застосували сульфонаміди, зокрема сульфасалазин, показали, що прийом цієї групи лікарських засобів, очевидно, не супроводжується вадами розвитку плода. Огляд медичної літератури, що включав дані 1155 вагітних жінок із виразковим колітом, свідчить про те, що результати вагітностей не відрізнялися від очікуваних у загальній популяції.

Жодних клінічних досліджень впливу сульфасалазину на ріст, розвиток і функціональне дозрівання дітей, матері яких отримували препарат у період вагітності, не проводили.

Клінічні спостереження. Сульфасалазин і його метаболіт сульфапіридин проникають крізь плаценту і також присутні у грудному молоці. У новонароджених сульфонаміди конкурують з білірубінном за місця зв'язування у білках плазми крові і можуть спричиняти ядерну жовтяницю. Хоча показано, що здатність сульфапіридину заміщувати білірубін є невеликою, необхідно проводити спостереження за новонародженими щодо виявлення ознак ядерної жовтяниці.

Повідомлялося про випадок агранулоцитозу у дитини, мати якої приймала у період вагітності сульфасалазин і преднізон.

Застосування у період годування груддю

Сульфонаміди, зокрема сульфасалазин, проникають у грудне молоко (див. розділ «Застосування у період вагітності». «Клінічні спостереження»). У молоці визначалася незначна кількість сульфасалазину, тоді як рівні активного метаболіту, сульфапіридину, у молоці становили близько 30–60 % від його рівня у сироватці крові матері. Необхідно з обережністю застосовувати САЛАЗОПІРИН EN-табс жінкам, які годують груддю.

Надходила обмежена кількість повідомлень про випадки кров'янистих випорожнень або діареї у дітей, яких годували груддю матері, що отримували сульфасалазин. У зареєстрованих випадках, де повідомлялося про такі реакції, кров'янисті випорожнення або діарея в дитини зникали після припинення застосування сульфасалазину матір'ю або припинення грудного вигодовування. Через обмежену кількість даних причинний зв'язок між прийомом сульфасалазину і кров'янистими випорожненнями або діареєю неможливо підтвердити чи заперечити.

Необхідно спостерігати за станом дітей, яких годують груддю матері, що приймають сульфасалазин, щодо ознак і симптомів діареї та/або кров'янистих випорожнень.

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

Вплив сульфасалазину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами систематично не оцінювався.

Спосіб застосування та дози.

Шлях введення: застосовувати перорально.

Дозу препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс у таблетках необхідно коригувати відповідно до ефективності та переносимості для кожного окремого пацієнта.

Пацієнтів потрібно проінструктувати приймати САЛАЗОПІРИН EN-табс у двох рівних дозах, краще після їди, і ковтати таблетки цілими.

Виразковий коліт

Початкова терапія

Дорослі: 3–4 г на добу у рівних 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 за їхньою масою тіла, становить менше 1 таблетки (500 мг).

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 за їхньою масою тіла, становить менше 1 таблетки (500 мг).

Ефективність препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс при гострому виразковому коліті можна оцінювати за клінічними критеріями, зокрема наявністю підвищеної температури тіла, змінами 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс необхідно знизити до підтримуючої. Якщо діарея виникає знову, дозу необхідно підвищити до попередньої ефективної дози.

САЛАЗОПІРИН EN-табс, 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс, вони, імовірно, виникли через підвищення сумарних рівнів сульфапіридину у сироватці крові і можуть бути зменшені при зниженні добової дози препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс удвічі з подальшим 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс, 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 САЛАЗОПІРИН EN-табс 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 ретельне спостереження за станом пацієнта при застосуванні дози понад 2 г на добу.

Рекомендований режим дозування при ревматоїдному артриті у дорослих:

Тиждень лікування	Кількість таблеток препарату САЛАЗОПІРИН EN-табс	
	Зранку	Ввечері
1	-	Одна
2	Одна	Одна
3	Одна	Дві
4	Дві	Дві

Ювенільний ревматоїдний артрит з поліартритичним синдромом

Препарат не рекомендований дітям, для яких разова доза, розрахована за їхньою масою 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 терапію слід розпочинати з чверті або третини запланованої підтримуючої дози та підвищувати її кожного тижня до досягнення підтримуючої дози через один місяць.

Окремі пацієнти можуть бути чутливими до лікування сульфасалазином. Повідомлялося про різні схеми десенситизації, які були ефективними у 34 з 53 пацієнтів, у 7 з 8 пацієнтів і у 19 з 20 пацієнтів. Ці схеми передбачають, що розпочинати терапію слід з початкової сумарної добової дози 50–250 мг сульфасалазину з подвоєнням дози кожні 4–7 днів до отримання бажаного терапевтичного рівня. Якщо повторно виникають симптоми сенситизації, необхідно припинити лікування препаратом. Не можна проводити десенситизацію пацієнтам з агранулоцитозом в анамнезі або пацієнтам, у яких спостерігалася анафілактоїдна реакція на попередній прийом сульфасалазину.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату пацієнтам віком до 2 років з виразковим колітом не встановлені.

Безпека та ефективність застосування препарату при лікуванні ознак і симптомів ювенільного ревматоїдного артрити з поліартритичним синдромом у пацієнтів віком від 6 до 16 років підтверджені даними відповідних добре контрольованих досліджень за 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 безпеки та ефективності застосування сульфасалазину при ювенільному ревматоїдному артриті з поліартритичним синдромом (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося 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 шлунка і болі в животі. У більш тяжких випадках можуть спостерігатися симптоми з боку центральної нервової системи, зокрема сонливість, судоми тощо. 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 шлунка або стимуляція блювання та застосування проносних препаратів. Підлужування сечі. При нормальній функції нирок проводять інтенсивне насичення організму водою. При наявності олігурії обмежують кількість введеної рідини та сольових розчинів і проводять 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 щодо виявлення ознак розвитку метгемоглобінемії або сульфгемоглобінемії. За наявності цих станів призначають відповідну терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням сульфасалазину при виразковому коліті, були зниження апетиту, головний біль, нудота, блювання, розлади шлунка і оборотна олігоспермія. Ці реакції виникали приблизно у однієї третини пацієнтів. Такі побічні реакції, як свербіж, кропив'янка, висипання, підвищення температури тіла, анемія з тільцями 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 сульфапіридину 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 відзначалися 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, що 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 в переліку нижче подана лише невелика кількість побічних реакцій, про які повідомлялося при застосуванні цього конкретного лікарського засобу, фармакологічна

схожість сульфонамідів передбачає, щоб при застосуванні препарату САЛАЗОПІРИН ЕН-табс 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, епідермальний некроліз (синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз) з ураженням рогівки, ексфоліативний дерматит, медикаментозні висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), анафілаксія, синдром сироваткової хвороби, інтерстиційне захворювання легень, пневмоніт з або без еозинофілії, васкуліт, фіброзуючий альвеоліт, плеврит, перикардит з або без тампонади, алергічний міокардит, вузликовий поліартеріт, вовчакоподібний синдром, гепатит і некроз печінки з або без імунних комплексів, фульмінантний гепатит, що деколи призводить до трансплантації печінки, гострий віспоподібний параспоріаз (синдром Мухи – Габермана), рабдоміоліз, фотосенсибілізація, 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 смаку, поперечний мієліт, судоми, менінгіт, поперечне ураження заднього канатика спинного мозку, синдром кінського хвоста, синдром Гієна – Баре, енцефалопатія, периферична невропатія, пригнічення психічних функцій, запаморочення, втрата слуху, розлади відчуття запаху, 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, еритема, алопеція, набряк обличчя.

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

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 наведено явища, виявлені під час післяреєстраційного застосування у клінічній практиці препаратів, які містять месаламін (або метаболізуються до його утворення). Оскільки повідомлення надсилалися добровільно від популяції невідомої чисельності, оцінити їхню 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: 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, холестаз і можливе гепатоцелюлярне ураження, включаючи некроз печінки і печінкову недостатність. Деякі з цих випадків призводили до летального наслідку. Повідомлялося 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, органів грудної клітки та середостіння: кашель, диспное, орופарингеальний біль.

З боку шкіри та підшкірної тканини: ангіоневротичний набряк, пурпура, токсичний епідермальний некроліз/синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, медикаментозні висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, токсична пустулодерма, червоний плоский лишай, фоточутливість, синдром Гужеро – Шегрена.

З боку судин: блідість.

Зловживання лікарським засобом і залежність від нього: не повідомлялося.

Лабораторні дослідження: підвищення ензимів печінки, індукція аутоантитіл.

Звітування про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомити про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 100 таблеток у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Реціфарм Уппсала АБ /

Recipharm Uppsala AB.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бйоркгатан 30, Уппсала Домкіркофорс, Уппсала, 753 23, Швеція /

Bjorkgatan 30, Uppsala Domkyrkofors, Uppsala, 753 23, Sweden.