

## **Состав**

*действующее вещество:* sulfasalazine;

1 таблетка содержит сульфасалазина 500 мг, что соответствует 535 мг сульфасалазина с повидон;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, целлюлозы ацетилфталат, пропиленгликоль, тальк, макрогол, воск карнаубский, глицерин моностеарат, воск белый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* желто-оранжевого цвета эллиптические выпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, маркированные буквами «KPh» с одной стороны и кодом препарата «102» - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовоспалительные средства, применяемые при заболеваниях кишечника. Кислота аминосалициловая и подобные средства. Код АТХ А07Е С01.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия сульфасалазина и его метаболитов, 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, все еще исследуется, но может быть связан с противовоспалительными и/или иммуномодулирующими свойствами, которые наблюдались у животных и в условиях *in vitro*, с его родством с соединительной тканью и/или с достижением относительно высокой концентрации в серозных жидкостях, печени и стенке кишечника, что было продемонстрировано в радиоавтографических исследованиях на животных. Клинические исследования при язвенном колите, включавших введение сульфасалазина, сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты ректально, показали, что основное терапевтическое действие может быть обусловлено молекулой 5-аминосалициловой кислоты. Относительный вклад начального лекарственного средства и основных метаболитов при ревматоидном артрите неизвестен.

## **Фармакокинетика**

Исследования в условиях *in vivo* показали, что биодоступность сульфасалазина при пероральном применении составляет менее 15% для начального лекарственного средства. В кишечнике сульфасалазин метаболизируется бактериями кишечника с образованием сульфapiидина и 5-аминосалициловой кислоты. Из этих двух веществ сульфapiидин относительно хорошо абсорбируется в кишечнике и интенсивнее метаболизируется, тогда как 5-аминосалициловая кислота абсорбируется гораздо хуже.

*Абсорбция.* После приема 1 г сульфасалазина 9 здоровыми мужчинами абсорбировалось в виде начального лекарственного средства менее 15% дозы сульфасалазина.

Концентрации сульфасалазина в сыворотке крови, которые можно было определить, проявлялись у здоровых участников в течение 90 минут после приема препарата. Максимальные концентрации сульфасалазина наблюдаются в пределах от 3 до 12 часов после его приема с достижением средней пиковой концентрации (6 мкг/мл) через 6 часов. В то же время пиковые уровни в плазме крови сульфapiидина и 5-аминосалициловой кислоты наблюдаются примерно через 10 часов после применения препарата. Этот долгое время достижения пиковой концентрации свидетельствует о прохождении препарата через желудочно-кишечный тракт к нижним отделам кишечника, где происходит его метаболизм с участием бактерий. Сульфapiидин хорошо абсорбируется из толстого кишечника с ожидаемой биодоступностью 60%. Согласно результатам того же исследования, 5-аминосалициловая кислота абсорбируется из желудочно-кишечного тракта намного хуже, а ее ожидаемая биодоступность составляет 10-30%.

*Распределение.* После инъекции рассчитан объем распределения для сульфасалазина составил  $7,5 \pm 1,6$  л. Сульфасалазин в значительной степени связывается с альбумином ( $> 99,3\%$ ), тогда как сульфapiидин связывается с альбумином только примерно на 70%. Ацетилсульфapiидин, основной метаболит сульфapiидина, связывается с белками плазмы крови на 90%.

*Метаболизм.* Как указано выше, сульфасалазин метаболизируется кишечными бактериями с образованием сульфapiидина и 5-аминосалициловой кислоты. Примерно 15% дозы сульфасалазина абсорбируется в виде начального лекарственного средства и метаболизируется в определенной степени в печени с образованием тех же соединений. Зарегистрирован период полувыведения из плазмы при внутривенном введении сульфасалазина составляет  $7,6 \pm 3,4$  часа. Основным путем метаболизма сульфapiидина является ацетилирование с образованием ацетилсульфapiидина. Скорость метаболизма сульфapiидина с образованием ацетилсульфapiидина зависит от фенотипа ацетилирования. У

лиц с быстрым ацетилированием период полувыведения сульфапиридина из плазмы крови составляет 10,4 часа, тогда как у лиц с медленным ацетилированием он составляет 14,8 часа. Сульфапиридин может также метаболизироваться до 5-гидрокси-сульфапиридина и N-ацетил-5-гидрокси-сульфапиридина. 5-ацетилсалициловая кислота преимущественно метаболизируется в печени и кишечнике к образованию N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты, причем этот путь не зависит от фенотипа ацетилирования. Через низкие уровни 5-ацетилсалициловой кислоты в плазме крови, которые достигаются после перорального приема, невозможно достоверно оценить ее период полувыведения крови.

*Выведение.* Абсорбированы сульфапиридин и 5-аминосалициловая кислота и их метаболиты в основном выводятся с мочой в виде свободных метаболитов или конъюгатов глюкуронида. Большая часть 5-аминосалициловой кислоты остается в просвете толстого кишечника и выводится с калом в виде 5-аминосалициловой кислоты и ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Рассчитан клиренс сульфасалазина после введения составлял 1 л/час. Согласно оценкам почечный клиренс составлял 37% от общего клиренса.

*Особые группы пациентов.*

*Лица пожилого возраста.* У пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом наблюдался удлиненный период полувыведения сульфасалазина, сульфапиридина и их метаболитов из плазмы крови. Клинический эффект этого явления неизвестен.

*Дети.* Опубликованы данные о проведении небольших исследований с участием детей в возрасте от 4 лет с язвенным колитом и воспалительным заболеванием кишечника. По сравнению со взрослыми, фармакокинетика сульфасалазина и сульфапиридина слабо коррелировала с возрастом пациента или принятой дозой. До сих пор сравнительных исследований, целью которых было бы установление наличия/отсутствия достоверной разницы между фармакокинетикой у детей с ювенильным ревматоидным артритом и взрослых с ревматоидным артритом, не проводили.

Метаболизм сульфапиридина и ацетилсульфапиридина осуществляется с помощью различных ферментов, поэтому выделяют две популяции: лица с быстрым метаболизмом и лица с медленным метаболизмом. Примерно 60% популяции европеоидной расы можно отнести к лицам, которые имеют фенотип с медленным ацетилированием. У этих лиц будет наблюдаться удлиненный период полувыведения сульфапиридина из плазмы крови (14,8 часа по сравнению с 10,4 часа) и накопления высших уровней сульфапиридина в плазме крови по сравнению с лицами с быстрым ацетилированием. Клиническое

значение этого факта неоднозначное; однако в небольшом исследовании фармакокинетики, где определялся статус по ацетилированию, у участников, которые принадлежали к лицам с медленным ацетилированием сульфапиридина, наблюдалась более высокая частота возникновения нежелательных явлений.

*Пол.* Пол не влияет на уровень и структуру метаболитов сульфасалазина, сульфапиридина или 5-аминосалициловой кислоты.

## **Показания**

- лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести и в качестве вспомогательной терапии при язвенном колите тяжелой степени; удлинение периода ремиссии между острыми атаками язвенного колита;
- лечения пациентов с ревматоидным артритом, в которых салицилаты или другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были недостаточно эффективны (например, недостаточная терапевтическая эффективность или непереносимость при соответствующем приеме полных доз одного или более НПВП);
- лечения ювенильного ревматоидного артрита с полиартритическим синдромом в случаях, когда салицилаты или другие НПВП были недостаточно эффективны.

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к сульфасалазину, его метаболитов, сульфаниламидам или салицилатов;
- кишечная непроходимость или обструкция мочевыводящих путей;
- порфирия, поскольку сообщалось об образовании сульфаниламидами осадка при остром приступе;
- поражения почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и/или поражения печени тяжелой степени;
- наличие в анамнезе приступов астмы тяжелой степени, крапивницы, ринита или других аллергических реакций, вызванных ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, в связи с риском развития анафилактической реакции с летальным исходом.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Отмечалось снижение абсорбции фолиевой кислоты и дигоксина при их одновременном применении с сульфасалазином.

Сообщалось о супрессии костного мозга и лейкемии при одновременном применении тиопурин-6-меркаптопурина или его пропрепаратом азатиоприна с сульфасалазином (перорального применения).

Одновременное применение суточных доз сульфасалазина 2 г и недельных доз метотрексата 7,5 мг у 15 пациентов с ревматоидным артритом (в исследовании взаимодействия лекарственных средств) не приводил к изменению показателей фармакокинетики этих лекарственных средств.

Суточные дозы сульфасалазина 2 г (максимум 3 г) и недельные дозы метотрексата 7,5 мг (максимум 15 мг) применяли в качестве монотерапии или в комбинации 310 пациентам с ревматоидным артритом при двух контролируемых 52-недельных клинических исследований. В общем профили токсичности для этой комбинации обнаружено повышение частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно тошноты по сравнению с частотой наблюдается при применении этих лекарственных средств отдельно.

*Лабораторные показатели.* Было несколько сообщений о возможном влиянии на результаты лабораторных показателей (жидкостной хроматографии) норметанефрин в моче, что приводило к ложно-положительного исхода у пациентов, получавших сульфасалазин или его метаболит месаламин/месалазин.

## **Особенности применения**

Салазопирин EN-табс, в частности, показан пациентам с язвенным колитом, которые не могут принимать таблетки сульфасалазина без оболочки из-за непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта и у которых есть признаки того, что эта непереносимость в основном не связана с высокими уровнями сульфамида и его метаболитов в крови, например пациентам с тошнотой и рвотой при приеме первых нескольких доз лекарственного средства или пациентам, у которых снижение дозы не уменьшило побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам с ревматоидным артритом или ювенильным ревматоидным артритом необходимо продолжать поддерживать режим отдыха и физиопроцедуры согласно показаниям. В отличие от противовоспалительных лекарственных средств, эффект препарата Салазопирин EN-табс наблюдается не сразу. Рекомендуются проводить одновременное лечение анальгетиками и/или нестероидными противовоспалительными препаратами по крайней мере до появления эффекта препарата.

Сообщалось об отказе печени и повышение уровня ферментов в сыворотке крови при лечении 5-ПАСК/препаратами месалазина у пациентов с заболеванием печени в анамнезе. Поэтому Салазопирин EN-табс противопоказан пациентам с

поражением печени тяжелой степени (см. «Противопоказания»). Нужно соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с поражением печени легкой и средней степени тяжести и применять препарат только при условии, если польза от применения значительно превышает риск для пациента. Нужно контролировать функции печени до начала терапии и периодически во время лечения. Сообщение о поражении почек, включали нефропатией минимальных изменений и хронический интерстициальный нефрит, были связаны с применением месаламин и его про-препаратов. Салазопирин EN-табс противопоказан пациентам с поражением почек тяжелой степени (см. «Противопоказания»). Нужно соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с поражением почек легкой и средней степени тяжести и применять препарат только при условии, если польза от применения значительно превышает риск для пациента. Нужно контролировать функции почек до начала терапии и периодически во время лечения. Сообщалось о связанных с применением сульфасалазина летальные случаи из реакции гиперчувствительности, агранулоцитоз, апластическая анемия, другие дискразии крови, поражения печени и почек, необратимые изменения нервно-мышечной и центральной нервной системы и фиброзирующий альвеолит. Наличие таких клинических симптомов, как боль в горле, повышение температуры тела, бледность, пурпура или желтуха, могут быть признаками серьезных нарушений со стороны крови или гепатотоксичности. Пациентам, получающим Салазопирин EN-табс, необходимо сделать общий анализ крови, а также анализ мочи с тщательным микроскопическим исследованием. В период ожидания результатов анализа крови необходимо прекратить лечение сульфасалазином.

Олигоспермия и бесплодие могут возникать у мужчин на фоне терапии сульфасалазином. При отмене лекарственного средства происходит обратное развитие этих эффектов в течение 2-3 месяцев.

Сообщалось про серьезные инфекции, в частности летальный сепсис и пневмонию. Некоторые инфекции были связаны с агранулоцитозом, нейтропенией или миелосупрессией. В случае возникновения у пациента серьезной инфекции необходимо прекратить применение препарата. Во время и после лечения нужно внимательно отслеживать состояние пациентов по выявлению признаков и симптомов инфекции. Пациенту, у которого во время лечения развилась новая инфекция, нужно проводить немедленное и полное диагностическое обследование для выявления инфекции и миелосупрессии. Необходимо соблюдать осторожность при рассмотрении возможности применения сульфасалазина пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями или одновременным применением лекарственных средств, которые могут

способствовать развитию инфекций у пациента.

Тяжелые реакции гиперчувствительности могут влиять на состояние внутренних органов, вызывая гепатит, нефрит, миокардит, моноклеозоподобный синдром (псевдомоноклеоз), патологические изменения со стороны крови (в частности гематофагичный гистиоцитозе) и/или пневмонит, включая эозинофильной инфильтрации.

Сообщалось про серьезные кожные реакций, связанных с применением сульфасалазина, некоторые с летальным исходом, в том числе эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Риск развития этих явлений является самым высоким на ранних этапах терапии, и большинство из них возникает в первый месяц лечения.

Сульфасалазин необходимо отменить при первом появлении высыпаний на коже, патологических изменений на слизистой оболочке или при других признаках гиперчувствительности.

Сообщалось про тяжелые системные реакции гиперчувствительности, которые угрожали жизни, например медикаментозные высыпания с эозинофилией и системные симптомы у пациентов, получавших сульфасалазин. Даже если высыпания не наблюдается, могут появляться ранние признаки гиперчувствительности, например повышение температуры тела или лимфаденопатия. Если имеются такие признаки или симптомы, необходимо немедленно обследовать состояние пациента. Если невозможно обнаружить другую причину развития этих признаков или симптомов, лечение сульфасалазином необходимо прекратить.

Следует мониторить состояние пациентов с гиперчувствительностью к фуросемида, тиазидных диуретиков, ингибиторов карбоангидразы по выявлению признаков высыпания на коже, поражения на слизистых оболочек или других проявлений аллергических реакций из-за возможной гиперчувствительность к препарату Салазопирин EN-табс у таких пациентов.

*Меры предосторожности.*

*Общие положения.* Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой аллергией или бронхиальной астмой. Для предотвращения кристаллурии и образованию камней необходимо обеспечить поступление достаточного количества жидкости в организм. Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы необходимо внимательно наблюдать по выявлению признаков гемолитической анемии. Эта реакция обычно зависит от дозы. При возникновении токсических реакций или реакций

гиперчувствительности лечение следует немедленно прекратить.

Сообщалось о единичных случаях, когда таблетки препарата Салазопирин EN-табс при прохождении через желудочно-кишечный тракт не разрушался. В таком случае применение препарата следует немедленно прекратить.

#### *Информация для пациентов.*

Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения побочных эффектов и необходимость тщательного медицинского наблюдения. Появление боли в горле, повышение температуры тела, бледности, пурпуры или желтухи может указывать на серьезное нарушение со стороны крови. При появлении каких-либо реакции из этого перечня пациенту необходимо обратиться за медицинской помощью.

Пациентов следует проинструктировать, что прием препарата должен быть в двух равных дозах, желательно после еды, и глотать таблетки нужно целиком. Следует сообщить, что сульфасалазин может приводить к изменению цвета мочи или кожи на оранжево-желтый.

*Язвенный колит.* Пациенты с язвенным колитом должны знать, что язвенный колит редко исчезает полностью, а риск возникновения обострения может существенно снижаться после длительного применения препарата Салазопирин EN-табс в поддерживающей дозе.

*Ревматоидный артрит.* Ревматоидный артрит редко исчезает полностью. Поэтому показано длительное применение препарата. Дальнейшее наблюдение за пациентами, которые нуждаются приема сульфасалазина, должны проводить врачи, чтобы определить необходимость длительного применения препарата.

*Лабораторные анализы.* До начала применения препарата Салазопирин EN-табс и каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии необходимо проводить общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и анализы функции печени. Во время следующих трех месяцев такие же анализы необходимо проводить один раз в месяц, а затем каждые три месяца и по клиническим показаниям. Также периодически во время лечения Салазопирин EN-табс нужно проводить общий анализ мочи и контролировать функцию почек.

Может быть целесообразным определение уровней сульфапиридина в сыворотке крови, так как концентрации выше 50 мкг/мл, вероятно, связаны с повышенной частотой возникновения побочных реакций.

Сульфасалазин для перорального применения подавляет абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты. Это может привести к ее дефицит в организме



(см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), что в свою очередь потенциально приведет к развитию серьезных нарушений со стороны системы крови (таких как макроцитоз и панцитопения).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние сульфасалазина на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами систематически не оценивалась.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Применение во время беременности*

Адекватных и хорошо контролируемых исследований сульфасалазина с участием беременных женщин не проводили. Исследование репродуктивной функции, проведенные на крысах и кроликах, показали отсутствие признаков нарушения репродуктивной функции самок или вредного влияния на плод. Поскольку результаты исследований репродуктивной функции у животных не всегда способны прогнозировать реакцию у человека, это лекарственное средство следует применять в период беременности только в случае крайней необходимости.

Сообщалось о случаях возникновения дефектов нервной трубки у детей, матери которых принимали во время беременности сульфасалазин, однако роль сульфасалазина в возникновении этих дефектов не установлена. Однако пероральное применение сульфасалазина подавляет абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты, что может препятствовать пополнению уровня фолиевой кислоты в организме (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и уменьшает эффект добавок с фолиевой кислотой, которые применяются до и после зачатия и, как показано, уменьшают риск дефектов нервной трубки.

Исследование 1455 беременностей, при которых применили сульфаниламиды, в частности сульфасалазин, показали, что прием этих препаратов, очевидно, не сопровождается пороками развития плода. Обзор медицинской литературы, включавший данные 1155 беременных женщин с язвенным колитом, свидетельствует о том, что результаты беременностей не отличались от ожидаемых в общей популяции.

Никаких клинических исследований влияния сульфасалазина на рост, развитие и функциональное созревание детей, матери которых получали препарат в период беременности, не проводили.

Клинические наблюдения. Сульфасалазин и его метаболит сульфапиридин проникают через плаценту и также присутствуют в грудном молоке. У новорожденных сульфаниламиды конкурируют с билирубином за места связывания в белках плазмы крови и могут вызвать ядерную желтуху. Хотя показано, что способность сульфапиридина замещать билирубин является небольшой, необходимо проводить наблюдение за новорожденными по выявлению признаков ядерной желтухи.

Сообщалось о случае агранулоцитоза у ребенка, мать которого принимала в период беременности сульфасалазин и преднизон.

### Применение в период кормления грудью

Сульфаниламиды, в частности сульфасалазин, проникают в грудное молоко (см. Раздел «Применение в период беременности». «Клинические наблюдения»). В молоке определялась незначительное количество сульфасалазина, тогда как уровни активного метаболита, сульфапиридина, в молоке составили около 30-60% от его уровня в сыворотке крови матери. Необходимо с осторожностью применять Салазопирин EN-табс кормления грудью.

Поступала ограниченное количество сообщений о случаях кровавистых испражнений или диареи у детей, которых кормили грудью матери, получали сульфасалазин. В зарегистрированных случаях, где сообщалось о таких реакциях, кровавистые испражнения или диарея у ребенка исчезали после отмены сульфасалазина матерью или прекращении грудного вскармливания. Из-за ограниченного количества данных причинная связь между приемом сульфасалазина и кровавистыми испражнениями или диареей невозможно подтвердить или опровергнуть.

Необходимо наблюдать за состоянием детей, которых кормят грудью матери, принимающих сульфасалазин, по признаков и симптомов диареи и/или кровавистых испражнений.

### **Способ применения и дозы**

Путь введения: применять перорально.

Дозу Салазопирин EN-табс в таблетках необходимо корректировать в соответствии с эффективностью и переносимости для каждого отдельного пациента.

Пациентов нужно проинструктировать принимать Салазопирин EN-табс в двух равных дозах, лучше после еды, и глотать таблетки целиком.

## Язвенный колит

### Начальная терапия

Взрослые 3-4 г в сутки в равных дозах с интервалами между приемами не более 8 часов. Можно порекомендовать начать терапию ниже дозами, например 1-2 г в сутки, для уменьшения возможной непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта. Если для достижения желаемого терапевтического эффекта необходимо применять суточную дозу более 4 г, нужно учитывать повышение риска развития токсических реакций.

Дети в возрасте от 6 лет доза 40-60 мг/кг массы тела в течение каждого 24-часового периода, разделенная на 3-6 приемов. Препарат не рекомендуется детям, для которых разовая доза, рассчитанная по их массой тела, составляет менее 1 таблетки (500 мг).

### Поддерживающая терапия

Взрослые: 2 г в сутки.

Дети в возрасте от 6 лет доза 30 мг/кг массы тела в течение каждого 24-часового периода, разделенная на 4 приема. Препарат не рекомендуется детям, для которых разовая доза, рассчитанная по их массой тела, составляет менее 1 таблетки (500 мг).

Эффективность препарата Салазопирин EN-табс при остром язвенном колите можно оценивать по клиническим критериям, в частности наличием повышенной температуры тела, изменениями массы тела и степени и частоты диареи и кровотечения, а также по результатам сигмоскопии и оценки образцов, полученных при биопсии. Часто необходимо продолжить прием лекарственного средства, даже если клинические симптомы, включая диарею, были взяты под контроль. Если во время эндоскопического исследования подтверждено удовлетворительное улучшение состояния дозу препарата Салазопирин EN-табс необходимо снизить до поддерживающей. Если диарея возникает вновь, дозу необходимо повысить до предыдущей эффективной дозы.

Салазопирин EN-табс, в частности, показан пациентам, которые не могут принимать таблетки сульфасалазина без оболочки из-за непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (например, снижение аппетита, тошнота). Если симптомы непереносимости со стороны желудка (снижение аппетита, тошнота, рвота и т.д.) наблюдаются при применении первых нескольких доз препарата Салазопирин EN-табс, они, вероятно, возникли из-за повышения суммарных уровней сульфапиридина в сыворотке крови и могут быть уменьшены при снижении суточной дозы Салазопирин EN-табс вдвое с последующим ее

постепенным повышением в течение нескольких дней. Если непереносимость со стороны желудка наблюдается и в дальнейшем, применение препарата необходимо прекратить на 5-7 дней, а затем начать снова с меньших суточных доз.

#### Ревматоидный артрит у взрослых

2 г в сутки в двух равных дозах. Рекомендуется начинать терапию ниже дозами препарата Салазопирин EN-табс, например 0,5-1 г в сутки, для уменьшения возможной непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта. Рекомендуемый режим дозирования приведены ниже.

При ревматоидном артрите эффект препарата Салазопирин EN-табс можно оценить по степени улучшения состояния, по количеству суставов с активным воспалением и его выраженности. Терапевтическая эффективность наблюдается уже через 4 недели после начала лечения, однако у некоторых пациентов может возникнуть необходимость в лечении в течение 12 недель до выявления клинических преимуществ. Может быть рассмотрена возможность повышения суточной дозы до 3 г, если клиническая эффективность через 12 недель недостаточно. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента при применении дозы более 2 г в сутки.

Рекомендуемый режим дозирования при ревматоидном артрите у взрослых:

| Неделя лечения | Количество таблеток препарата Салазопирин EN-табс |         |
|----------------|---------------------------------------------------|---------|
|                | Утром                                             | Вечером |
| 1              | -                                                 | Одна    |
| 2              | Одна                                              | Одна    |
| 3              | Одна                                              | Две     |
| 4              | Две                                               | Две     |

#### Ювенильный ревматоидный артрит с полиартритическим синдромом

Препарат не рекомендуется детям, для которых разовая доза, рассчитанная по их массе тела, составляет менее 1 таблетки (500 мг).

Дети в возрасте от 6 лет 30-50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 2 равные части. Обычно максимальная доза составляет 2 г в сутки. Для уменьшения возможной непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта терапию следует начинать с четверти или трети запланированной поддерживающей дозы и повышать ее каждую неделю до достижения

поддерживающей дозы через месяц.

Отдельные пациенты могут быть чувствительными к лечению сульфасалазином. Сообщалось о различных схемы десенситизации, которые были эффективными в 34 из 53 пациентов, у 7 из 8 пациентов и у 19 из 20 пациентов. Эти схемы предусматривают, что начинать терапию следует с начальной суммарной суточной дозы 50-250 мг сульфасалазина с удвоением дозы каждые 4-7 дней до получения желаемого терапевтического уровня. Если повторно возникают симптомы сенситизации, необходимо прекратить лечение препаратом. Нельзя проводить десенситизацию пациентам с агранулоцитозом в анамнезе или пациентам, у которых наблюдалась анафилактические реакции на предварительный прием сульфасалазина.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата пациентам в возрасте до 2 лет с язвенным колитом не установлены.

Безопасность и эффективность применения препарата при лечении признаков и симптомов ювенильного ревматоидного артрита с полиартритическим синдромом у пациентов в возрасте от 6 до 16 лет подтверждены данными соответствующих хорошо контролируемых исследований с участием взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Экстраполяция данных взрослых пациентов с ревматоидным артритом на детей с ювенильным ревматоидным артритом с полиартритическим синдромом основывается на сходстве заболевания и эффективности терапии в этих двух группах пациентов. Опубликованные результаты исследований подтверждают возможность экстраполяции данных по безопасности и эффективности применения сульфасалазина при ювенильном ревматоидном артрите с полиартритическим синдромом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Сообщалось о высокой частоте нежелательных явлений у пациентов с системным течением ювенильного артрита. Применение препарата у детей с системным течением ювенильного ревматоидного артрита часто приводило к возникновению реакции, подобной сывороточной болезни. Часто эта реакция была тяжелой и проявлялась повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, головной болью, высыпаниями и отклонением от нормы результатов анализов функции печени. Лечение сульфасалазином при системном течении ювенильного ревматоидного артрита не рекомендуется.

## **Передозировка**

Существуют доказательства того, что частота и тяжесть токсических реакций при передозировке непосредственно связанные с суммарной концентрацией сульфапиридина в сыворотке крови. Симптомы передозировки могут включать тошноту, рвоту, расстройство желудка и боли в животе. В более тяжелых случаях могут наблюдаться симптомы со стороны центральной нервной системы, в частности сонливость, судороги и т. Для контроля процесса выздоровления после передозировки можно использовать показатели концентрации сульфапиридина в сыворотке крови.

Пациенты с нарушениями функции почек имеют повышенный риск возникновения тяжелой токсичности.

Есть документально подтвержденные сообщения о летальных случаях из-за приема значительных единовременных доз сульфасалазина. Невозможно определить LD50 у лабораторных животных, в частности мышей, поскольку самая высокая пероральная доза сульфасалазина, которую можно ввести (12 г/кг), не приводила к летальному исходу. Регулярное применение сульфасалазина в дозе 16 г в сутки в виде таблеток не приводило к летальному исходу у пациентов.

*Инструкции при передозировке.* По показаниям промывание желудка или стимуляция рвоты и применение слабительных препаратов. Подщелачивание мочи. При нормальной функции почек проводят интенсивное насыщение организма водой. При наличии олигурии ограничивают количество введенной жидкости и солевых растворов и проводят соответствующее лечение. При полной блокаде почек кристаллами можно провести катетеризацию мочеточников. Низкая молекулярная масса сульфасалазина и его метаболитов может способствовать их выведению с помощью диализа.

Пациенты должны быть обследованы для выявления признаков развития метгемоглобинемии или сульфгемоглобинемии. При наличии этих состояний назначают соответствующую терапию.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с применением сульфасалазина при язвенном колите, были снижение аппетита, головная боль, тошнота, рвота, расстройства желудка и обратная олигоспермия. Эти реакции возникали примерно в одной трети пациентов. Такие побочные реакции, как зуд, крапивница, сыпь, повышение температуры тела, анемия с тельцами Гейнца, гемолитическая анемия и цианоз, возникали реже (1 на 30 пациентов или меньше). Опыт показывает, что при применении суточной дозы 4 г или более или

при суммарных уровнях сульфапиридина в сыворотке крови выше 50 мкг/мл частота побочных реакций имеет тенденцию к росту.

Применение сульфасалазина при ревматоидном артрите у взрослых сопровождалось возникновением подобных побочных реакций, хотя частота отдельных реакций была выше. В исследованиях ревматоидного артрита часто отмечались такие побочные реакции: тошнота (19%), диспепсия (13%), сыпь (13%), головная боль (9%), боль в животе (8%), рвота (8%), повышение температуры тела (5%), головокружение (4%), стоматит (4%), зуд (4%), отклонения от нормы результатов анализов функции печени (4%), лейкопения (3%) и тромбоцитопения (1%). Поступало одно сообщение о 10% уровень подавления иммуноглобулина. Эта реакция имела медленное обратное развитие и редко сопровождалась клиническими симптомами.

В общем побочные реакции у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом подобные тем, которые наблюдаются у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, за исключением высокой частоты синдрома, подобного сывороточной болезни, при системном течении ювенильного ревматоидного артрита. В одном клиническом исследовании наблюдался 10% уровень подавления иммуноглобулина.

Хотя в перечне ниже представлена лишь небольшое количество побочных реакций, о которых сообщалось при применении этого конкретного лекарственного средства, фармакологическое сходство сульфаниламидам предусматривает, чтобы при применении препарата Салазопирин EN-табс учитывалась каждая из этих реакций.

*Побочные реакции, которые возникают нечасто или редко*

*Инфекции и инвазии:* асептический менингит, псевдомембранозный колит.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз, мегалобластная (макроцитарная) анемия, пурпура, гипопротромбинемия, метгемоглобинемия, макроцитоз, врожденная нейтропения и миелодиспластический синдром.

*Со стороны иммунной системы:* мультиформная эритема (синдром Стивенса - Джонсона), эксфолиативный дерматит, эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) с поражением роговицы, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), анафилаксия, синдром сывороточной болезни, интерстиционные заболевания легких, пневмонит с или без эозинофилии, васкулит, фиброзирующий альвеолит, плеврит, перикардит с или без тампонады, аллергический миокардит, узелковый периартериит,

волчаночноподобный синдром, гепатит и некроз печени с или без иммунных комплексов, фульминантный гепатит, иногда приводит к трансплантации печени, острый висцеральный параспориоз ( синдром Мухи - Габермана), рабдомиолиз, фотосенсибилизация, артралгия, периорбитальный отек, инъекция конъюнктивы и белковой оболочки глаза и алопеция, реакции гиперчувствительности.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* гепатит, печеночная недостаточность, панкреатит, кровавая диарея, нарушение абсорбции фолиевой кислоты, нарушение абсорбции дигоксина, стоматит, диарея, боли в животе и нейтропенический энтероколит, обострение язвенного колита.

*Психические расстройства:* депрессия.

*Со стороны нервной системы:* нарушения вкуса, поперечный миелит, судороги, менингит, поперечное поражение заднего канатика спинного мозга, синдром конского хвоста, синдром Гийена - Барре, энцефалопатия, периферическая невропатия, угнетение психических функций, головокружение, потеря слуха, ощущение запаха, бессонница, атаксия, галлюцинации, шум в ушах и сонливость.

*Со стороны почек:* токсическая нефропатия с олигурией и анурией, нефрит, нефротический синдром, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, кристаллурия, протеинурия и гемолитико-уремический синдром, интерстициальный нефрит.

*Другие реакции:* изменение цвета мочи и изменение цвета кожи, эритема, алопеция, отек лица.

Сульфаниламиды имеют определенное химическое сходство с некоторыми струмогенными средствами, диуретиками (ацетазоламид и тиазиды) и пероральными гипогликемическими препаратами. У пациентов, получающих сульфаниламиды, редко возникает увеличение зоба, гипогликемия, диурез.

С этими средствами может наблюдаться перекрестная чувствительность. Очевидно, крысы особенно чувствительны к струмогенным эффектам сульфаниламидов, а длительное применение их в животных этого вида приводило к злокачественным опухолям щитовидной железы.

### *Послерегистрационные сообщения*

Ниже приведены явления, обнаруженные во время послерегистрационного применения в клинической практике препаратов, содержащих месаламин (или метаболизируются до его образования). Поскольку сообщения направлялись добровольно от популяции неизвестной численности, оценить их частоту невозможно. Эти явления были включены через комбинацию таких



факторов, как серьезность, частота регистрации или потенциальный причинная связь с месаламин.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* псевдомононуклеоз.

*Со стороны сердца:* миокардит.

*Со стороны пищеварительной системы:* сообщение о гепатотоксичности, в частности повышение показателей анализа функции печени (СГОТ/АСТ, СГПТ/АЛТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин), желтуха, холестатическая желтуха, цирроз, холестатический гепатит, холестаза и возможно гепатоцеллюлярной поражения, включая некроз печени и печеночной недостаточности. Некоторые из этих случаев приводили к летальному исходу. Сообщалось об одном случае синдрома, подобного синдрома Кавасаки, включавший изменения функции печени.

*Со стороны иммунной системы:* анафилаксия.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* потеря аппетита, недостаточность фолатов.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нефролитиаз.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель, одышка, орофарингеальный боль.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* ангионевротический отек, пурпура, сыпь, токсическая пустулодерма, красный плоский лишай, фотосенсибилизация, синдром Гужеро - Шегрена.

*Со стороны сосудов:* бледность.

*Злоупотребление лекарственным средством и зависимость от него:* не сообщалось.

*Лабораторные исследования:* повышение энзимов печени, индукция аутоантител.

## **Срок годности**

5 лет.

## **Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 100 таблеток во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Рецифарм Уппсала АБ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Бйоркгатан 30 Уппсала, 751 82 Уппсала, Швеция.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).