

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалистов)

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 28 -07- 2020 » г. № 783

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1.1. Торговое наименование

Аргезин, крем для наружного применения 10 мг/г.

1.2. Международное непатентованное наименование

Сульфадиазин серебра (silver sulfadiazine).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 г крема содержит 10 мг сульфадиазина серебра микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного средства: метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), пропиленгликоль, цетостеариловый спирт.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Крем для наружного применения.

Однородный крем белого или почти белого цвета. Допускается наличие пузырьков воздуха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Профилактика инфицирования и лечение инфицированных ожогов, пролежней, язв, поверхностных ран со слабой экссудацией, ссадин.

Профилактика инфицирования при трансплантации кожи.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Взрослые

Препарат предназначен для наружного применения. Соответствующий режим лечения следует подбирать после оценки размеров и глубины раневой поверхности. Перед каждым последующим нанесением крема ожоговую поверхность или другую рану необходимо промыть 0,9 % раствором натрия хлорида или раствором антисептика для удаления остатков крема и раневого экссудата. Можно наложить повязку. После очистки поверхности ожога или другой раны крем наносят тонким слоем (2-4 мм) на поврежденную поверхность или на стерильную марлевую салфетку, которую накладывают на раневую поверхность. Крем наносят стерильным шпателем или рукой в стерильной перчатке обычно 1 раз в сутки, в тяжелых случаях – 2 раза в сутки. Препарат следует применять до полного заживления раны или до момента, когда поверхность раны будет подготовлена к соответствующему хирургическому вмешательству. В случае применения препарата не по назначению врача необходимо обратиться к нему за консультацией, если состояние ухудшается или если после 7 дней лечения состояние пациента не улучшилось.

Дети

Дети в возрасте 2 месяца и старше: режим дозирования аналогичен описанному для взрослых.

Недоношенные и новорожденные в возрасте до 2 месяцев: лекарственное средство Аргезин противопоказано (см. раздел 4.3).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу и/или к любому вспомогательному компоненту лекарственного средства (см. раздел 6.1).
- Третий триместр беременности (см. раздел 4.6).
- Недоношенные и новорожденные дети в возрасте до 2 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Крем Аргезин следует с осторожностью применять:

- при повышенной чувствительности к сульфаниламидам (из-за возможности возникновения аллергических реакций);
- пациентам с мультиформной эритемой в анамнезе;
- пациентам с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (при лечении даже незначительных поверхностных ожогов);
- пациентам с гемоглобинопатией;
- пациентам с нарушениями функции почек или печени (возможна кумуляция, для таких пациентов необходим контроль уровня сульфадиазина в сыворотке крови).
- пациентам с нарушением функции щитовидной железы.

В период применения крема кожа может приобрести серую окраску, в основном под воздействием солнечного света. При открытом методе лечения следует избегать прямого воздействия солнечных лучей на область нанесения крема из-за риска фотосенсибилизации.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с порфирией.

Во время лечения сульфадиазином серебра сообщалось об опасных кожных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Пациенты должны быть уведомлены о признаках и симптомах данных кожных реакций и тщательно их отслеживать. Наибольший риск возникновения таких реакций существует в первые недели лечения. При первых проявлениях гиперчувствительности (прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырьками и поражением слизистых оболочек) препарат следует немедленно отменить. Наилучшие результаты лечения ССД и ТЭН достигаются благодаря ранней постановке диагноза и немедленному прекращению применения любого препарата, предположительно вызывающего данные состояния. Ранняя отмена препарата способствует улучшению прогноза. *Если при использовании сульфадиазина серебра у пациентов развился ССД и ТЭН, данному пациенту сульфадиазин серебра нельзя назначать повторно.*

Если лечение предполагает длительное применение крема Аргезин на больших участках кожи, необходим контроль показателей крови, поскольку возможно возникновение лейкопении, тромбоцитопении и эозинофилии. При лечении массивных ран концентрации сульфадиазина в плазме крови могут достигать терапевтических уровней. Могут развиваться системные нежелательные реакции, характерные для сульфаниламидов. Поэтому рекомендуется контролировать концентрацию сульфадиазина в сыворотке крови, функцию почек и печени, а также исследовать мочу.

Вспомогательные вещества

1 г крема Аргезин содержит 50 мг пропиленгликоля. Пропиленгликоль может вызвать раздражение кожи.

Лекарственное средство Аргезин содержит цетостеариловый спирт, который может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).

Также препарат содержит метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Крем Аргезин содержит комплексное соединение сульфадиазин серебра, которое абсорбируется в кровоток через кожу, хотя и в небольшой степени.

Сульфадиазин серебра является ингибитором CYP2C9 и может взаимодействовать с субстратами CYP2C9. Сульфадиазин серебра может изменять концентрацию других активных веществ, конкурируя за связывание белков плазмы. При этом происходит усиление действия других лекарственных средств (антикоагулянты, пероральные антидиабетические препараты из группы сульфонилмочевины, фенитоин, метотрексат, тиопентал). На фоне одновременного применения с пробенецидом, индометацином, фенилбутазоном, салицилатами, сульфинпиразоном усиливается действие сульфаниламидов.

При одновременном применении со средствами, подкисляющими мочу (например, хлористый кальций, аскорбиновая кислота в больших дозах), возможно развитие кристаллурии.

Одновременное применение циметидина может повысить частоту развития лейкопении.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

4.6.1. Беременность

На всех этапах беременности сульфаниламиды легко проникают к плоду через плаценту.

В третьем триместре беременности применение лекарственного средства Аргезин противопоказано, так как сульфадиазин в случае попадания в системный кровоток вытесняет билирубин из мест связывания с альбумином в плазме крови, что может привести к гипербилирубинемии и ядерной желтухе у новорожденных (см. раздел 4.3).

Препарат следует применять на других этапах беременности только в том случае, если польза превышает риск. Сульфадиазин серебра следует с осторожностью назначать женщинам, планирующим беременность.

4.6.2. Лактация

Хотя есть несколько сообщений о неблагоприятных эффектах сульфонамидов у детей на грудном вскармливании, маловероятно, что количество, поступающее с молоком матери, будет представлять особый риск для здоровых детей. Сульфаниламиды повышают риск билирубиновой энцефалопатии у новорожденных, поэтому препарат следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания. Во время лечения не следует кормить грудью новорожденных с гипербилирубинемией или с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и недоношенных детей.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами

Лекарственное средство не оказывает влияния либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

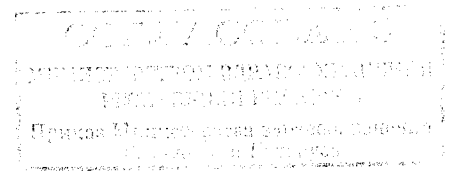
Нежелательные реакции распределены по классам в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота встречаемости не может быть оценена на основе имеющихся данных).

– Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: лейкопения.

Максимальное снижение уровня лейкоцитов отмечается на 2-3 день терапии и не требует прекращения терапии либо проведения специальных мероприятий. Рекомендуется мониторинг показателей крови пациента.

частота неизвестна: метгемоглобинемия, повышение осмолярности сыворотки крови.



- Нарушения со стороны иммунной системы:
нечасто: реакции гиперчувствительности.
- Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:
нечасто: покраснение кожи, сыпь, аргироз (изменение цвета кожи);
очень редко: тяжелые кожные реакции (зарегистрированы синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) (см. раздел 4.4), аллергический дерматит, контактный дерматит, экзема.
частота неизвестна: зуд.
- Общие реакции и нарушения в месте введения:
нечасто: жжение в месте нанесения, боль, выделение экссудата.

При длительном лечении обширных ожоговых поверхностей, особенно после тяжелых ожогов, сообщалось о нежелательных реакциях, характерных для перорального применения сульфаниламидов, таких как тошнота, рвота, диарея, глоссит, боль в суставах, головная боль, спутанность сознания, судороги, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лекарственная лихорадка, нарушение функции и некроз печени, интерстициальный нефрит, кристаллурия, узелковая эритема, эксфолиативный дерматит, холестатический гепатоз, недостаточность фолиевой кислоты. Повышение осмолярности сыворотки крови отмечалось у пациентов с обширными ожогами, которые применяли препарат в высоких дозах (10 кг крема в сутки).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения польза/риск лекарственного средства. Необходимо проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о всех случаях возникновения нежелательных реакций, перечисленных в данной инструкции, а также не упомянутых в ней, и о случаях неэффективности лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях или неэффективности лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (<https://www.rceth.by/>).

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке крема возможно возникновение нежелательных реакций, аналогичных тем, которые могут наблюдаться при системном применении всех сульфаниламидов (см. раздел 4.8). Длительное применение больших доз сульфадиазина серебра может вызвать повышение уровня сывороточного серебра. Однако эти уровни нормализуются после прекращения лечения.

У пациентов с тяжелыми ожогами при длительном лечении наблюдалось значительное повышение осмолярности сыворотки крови. Причиной этого может быть повышенная резорбция пропиленгликоля, входящего в состав препарата, через пораженную кожу.

Лечение

Лечение симптоматическое. В случае необходимости следует контролировать функцию почек и показатели крови. Сульфадиазин легко выводится с помощью гемо- и перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Химиотерапевтические средства для местного применения. Сульфаниламиды.

Код АТХ: D06BA01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Сульфадиазин серебра – это химиотерапевтическое средство группы сульфаниламидов для местного применения, которое предотвращает и подавляет развитие инфекции при ожогах и других раневых процессах, сокращает расширение некроза в глубину и обеспечивает заживление поврежденных поверхностей.

Механизм антимикробного действия крема сульфадиазина серебра отличается от механизма действия других солей серебра и самих сульфаниламидов.

Сульфадиазин серебра в ране умеренно диссоциирует, и таким образом ионы серебра медленно и равномерно высвобождаются в концентрациях, которые токсичны для микроорганизмов, но безвредны для клеток кожи и подкожной ткани человека. Ионы серебра связываются с РНК и, таким образом, подавляют рост и размножение бактериальных клеток.

Сульфадиазин серебра обнаруживается в концентрациях, которые значительно ниже минимальной бактерицидной концентрации (МБК), и поэтому его прямое воздействие на бактерии пренебрежительно мало. Это подтверждается и тем фактом, что парааминобензойная кислота (ПАБК) не подавляет антимикробного действия сульфадиазина серебра.

Крем Аргезин обладает широким антимикробным спектром действия, охватывающим все виды микроорганизмов, которые могут быть обнаружены в ожоговых ранах. Испытания *in vitro* показали, что все штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* проявляют чувствительность к сульфадиазину серебра уже в концентрации 50 мг/мл. Для *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter*, *Candida albicans* и некоторых других грибов МБК составляет 100 мг/мл. Установлено, что сульфадиазин серебра в 50 раз эффективнее сульфадиазина, мафенида ацетата и многих других антимикробных средств. Это объясняется его уникальным механизмом антимикробного действия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После нанесения крема на раневую поверхность может абсорбироваться до 1 % ионов серебра. Известно, что серебро обладает высоким сродством к белкам. В связи с этим серебро высвобождается из соединения сульфадиазина серебра путем временного связывания с белками из экссудата раны. Небольшая часть (до 10 %) высвобожденного сульфадиазина абсорбируется и 2/3 выделяется с мочой.

После нанесения на поверхность обширных ожоговых ран пациентов 500-1000 г крема в день концентрация сульфадиазина в плазме крови составила от 1 до 2 мг/100 мл, в моче – от 6 до 40 мг/100 мл в зависимости от площади и количества ожогов на поверхности кожи. Абсорбированный сульфадиазин временно связывается с белками плазмы крови и проникает через плаценту, как и другие сульфаниламиды.

Распределение

Серебро распределяется в печени, почках и мозге. Сульфадиазин связывается с белками.

Биотрансформация

Сульфадиазин ацетируется в печени и окисляется изоферментами CYP2C9.

Выведение

Сульфадиазин и серебро выводятся через почки.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Токсичность

В ходе проведения исследований токсичности сульфадиазина серебра на крысах, морских свинках и кроликах системных эффектов выявлено не было ни при нанесении на кожу, ни при подкожном введении. В исследованиях с кроликами с 1 % кремом сульфадиазина серебра в дозе 5 г/кг/сутки в течение 90 дней не было выявлено никакого связанного с веществами влияния на потребление корма, массу тела, поведение животных,

гематологические и клинико-химические показатели, а также не было обнаружено существенных изменений в органах подопытных животных.

Мутагенность и онкогенность

Исследования на животных не выявили признаков канцерогенного эффекта сульфадиазина серебра. Длительное применение на коже приводило к аргирозу внутренних органов. Мутагенный потенциал сульфадиазина серебра не был должным образом изучен. Предыдущие результаты теста (тест Эймса) показали отрицательный результат.

Репродуктивная токсичность

Репродуктивной токсичности сульфадиазина серебра в испытаниях на крысах и кроликах не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Метилпарагидроксibenзоат (Е 218), пропилпарагидроксibenзоат (Е 216), касторовое масло нерафинированное, макроголглицерина гидроксистеарат, макрогола цетостеариловый эфир, пропиленгликоль, цетостеариловый спирт, полисорбат 80, вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года. Срок годности указан на упаковке. Данное лекарственное средство нельзя использовать после даты, указанной на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 30 г, 50 г и 200 г в тубах из полимерных материалов для упаковки лекарственных средств или в тубах Polyfoil с крышками или по 30 г и 50 г в тубах из комбинированного материала с бушонами для упаковывания лекарственных средств. Тубу вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Фармтехнология», 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон: (017) 309 44 88; e-mail: ft@ft.by.