МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004950-230718
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия

Международное непатентованное или группировочное наименование: аминосалициловая кислота

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: натрия пара-аминосалицилат (в пересчете на 100 % безводное вещество) – 13,49 г (эквивалентно 11,72 г свободной аминосалициловой кислоты и 1,77 г ионов натрия)

Описание

Белый или почти белый порошок

Фармакотерапевтическая группа

Противотуберкулезное средство

Код АТХ: J04AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противотуберкулезное средство. Оказывает бактериостатическое действие. Проявляет активность только в отношении Mycobacterium tuberculosis (минимальная подавляющая концентрация in vitro 1-5 мкг/мл). В основе туберкулостатического действия лежит конкуренция с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) за активный центр дигидроптероатсинтетазы – фермента, превращающего ПАБК в дигидрофолиевую кислоту, и ингибирует синтез фолиевой кислоты в микробной клетке и/или синтез компонентов клеточной стенки микобактерий (подавляет образование микобактина), снижая захват железа последними. Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Не действует на другие микобактерии. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в ком-

бинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним, в частности к изониазиду и стрептомицину.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация аминосалициловой кислоты в крови определяется сразу после введения. Связывание с белками плазмы – 50-60 %. Легко проникает через гистогематические барьеры и хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, легких, почках, печени. Достигает высоких концентраций в казеозной ткани и плевральном выпоте. В спинномозговую жидкость проникает только при воспалении мозговых оболочек. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени (более 50 % ацетилируется до неактивных метаболитов). 80 % аминосалициловой кислоты выводится почками посредством клубочковой фильтрации (более 50 % – в виде ацетилированного производного). Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от скорости выведения почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек составляет 30-60 минут, при нарушенной – до 23 ч.

Показания к применению

Туберкулез различных форм и локализаций (в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами) при множественной лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным лекарственным средствам.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к аминосалициловой кислоте (в т.ч. к другим салицилатам) и другим компонентам препарата, индивидуальная непереносимость салицилатов (в анамнезе);
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия;
- отеки, обусловленные гипернатриемией;
- тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- декомпенсированный гипотиреоз;
- эпилепсия;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- амилоидоз внутренних органов;
- гипокоагуляция;
- тромбофлебит.

С осторожностью

- почечная и/или печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- хроническая сердечная недостаточность;
- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- сахарный диабет;
- острый гепатит;
- компенсированный гипотиреоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности препарат применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно инфузионно.

Суточную дозу вводят 1 раз в день, путем внутривенной инфузии в течение 2-4 часов. Начинают введение с 30 капель в минуту, при отсутствии местных и общих реакций увеличивают скорость инфузии до 40-60 капель в минуту.

Взрослым и детям старше 14 лет доза составляет 10-15 г в сутки.

Детям от 7-14 лет доза составляет 200 мг/кг массы тела в сутки.

Детям от 0-7 лет, в т.ч. недоношенным новорожденным – 200-300 мг/кг.

Максимальная суточная доза для детей – 10 г.

Истощенным взрослым (с массой тела менее 50 кг) максимальная суточная доза – 6 г/сут.

При необходимости применения препарата в течение длительного периода времени, рекомендуется поддерживать электролитный баланс с помощью соли калия путем ее перорального применения или добавления определенного количества соответствующего препарата калия для инфузии, исходя из результатов предварительной оценки концентрации калия в плазме крови.

Количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально. Средняя продолжительность лечения от 1-2 месяцев до нескольких лет.

Приготовление инфузионного раствора

Содержимое 1 флакона растворяют в 500 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор содержит 13,49 г натрия аминосалицилата. Необходимо добиться полного растворения

содержимого флакона. Применять следует только свежеприготовленный раствор. Раствор, потерявший прозрачность или изменивший окраску, к применению непригоден.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения), неизвестно (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Органы и системы, заболевания	**Частота развития**	**Нежелательные явления**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Неизвестно	- суперинфекции[1].
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	- агранулоцитоз; - гемолитическая анемия; - мегалобластная анемия; - эозинофилия; - тромбоцитопения; - нейтропения; - лейкопения; - лимфоцитоз[2].
	Неизвестно	- увеличение протромбинового времени, сопровождающееся петехиями и геморрагической пурпурой[3].
Нарушения со стороны эндокринной системы	Очень часто	- гипотиреоз[4].
	Часто	- угнетение функции щитовидной железы с диффузным зобом[5].
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Редко	- серьезные электролитные нарушения (особенно гипокалиемия)[6].
Нарушения со стороны нервной системы	Неизвестно	- психоз; - клонико-тонические судороги; - симптомы паралича.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Неизвестно	- синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, аллергический легочный инфильтрат).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	- диарея; - тошнота; - рвота; - дискомфорт в желудке; - изжога; - метеоризм; - избыточное слюнотечение; - потеря аппетита[7].
	Нечасто	- коликообразные боли в животе[8].
	Неизвестно	- кровотечение из пептической язвы.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	- повышение активности «печеночных» трансаминаз с желтухой или без желтухи.
	Неизвестно	- лекарственный гепатит; - печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом)[9].
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	- микрогематурия; - альбуминурия; - цилиндрурия[10].
	Нечасто	- нормогликемическая или гипергликемическая глюкозурия.
	Неизвестно	- повышение концентрации мочевины в плазме крови[11]; - кристаллурия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	- аллергические реакции, главным образом кожные: сыпь, зуд (крапивница, энантема).
	Редко	- тяжелые аллергические реакции (мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)); - волчаночноподобный синдром с вовлечением селезенки, печени, почек, желудочно-кишечного тракта и нервной системы (например, боли корешкового характера, ригидность затылочных мышц); - ангионевротический отек; - припухлость суставов; - лекарственная лихорадка[12]; - анафилактический шок.

[1] – При длительном или повторном применении аминосалициловой кислоты;

[2] – влияние на кровь носит токсический и аллергический характер, эти явления обратимы;

[3] – при длительном или повторном применении аминосалициловой кислоты;

[4] – у пациентов с ВИЧ-инфекцией гипотиреоз очень распространенный побочный эффект, особенно при введении аминосалициловой кислоты одновременно с этионамидом/протионамидом;

[5] – в частности, при применении аминосалициловой кислоты в высоких дозах;

[6] – нарушения водно-электролитного баланса, главным образом в виде гипокалиемии при введении высоких доз препарата, особенно у пожилых пациентов с отеками и артериальной гипертензией, у пациентов с менингитом; при введении больших доз препарата потеря катионов может вызвать ацидоз, наиболее часто наблюдающийся у детей;

[7] – данные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, легкие и быстро исчезают после прекращения терапии; часто развиваются при применении аминосалициловой кислоты в высоких дозах из-за частичной экскреции через кишечник, в том числе при инфузии;

[8] – при чрезмерной скорости инфузии;

[9] – примерно у 25 % пациентов, имеющих аллергическую реакцию на аминосалициловую кислоту, наблюдается поражение печени, причем в 10 % случаев это может привести к возникновению печеночной недостаточности и летальному исходу;

[10] – эти явления являются легкими и носят временный характер;

[11] – возможно повышение концентрации мочевины в плазме крови, особенно у пациентов, имеющих нарушение функции почек и ацидоз. Необходим контроль функции почек;

[12] – аллергические реакции могут появиться через несколько дней, хотя в основном они возникают в период между 2-ой и 7-ой неделей лечения (наиболее часто – на 4-5 неделе).

Передозировка

Симптомы: возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: отмена препарата, показана симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При приеме внутрь аминосалициловая кислота может снизить абсорбцию *дигоксина* из желудочно-кишечного тракта на 40 %. Актуальность этого взаимодействия для внутривенного введения неизвестна, но оценивается как низкая.

При приеме внутрь аминосалициловая кислота нарушает усвоение *цианокобаламина* (возможно развитие B_{12}-дефицитной анемии). Актуальность этого взаимодействия для внутривенного введения неизвестна. В случае появления симптомов B_{12}-дефицитной анемии рекомендуется введение цианокобаламина.

Фармацевтически несовместим с растворами *рифампицина и протионамида*.

При совместном применении с *изониазидом* аминосалициловая кислота повышает его концентрацию в плазме крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма. При одновременном применении с изониазидом необходим контроль возможного увеличения токсичности изониазида.

Совместное введение *фенитоина* может привести к увеличению концентрации фенитоина в плазме крови. При одновременном применении с фенитоином необходим контроль возможного увеличения токсичности фенитоина.

Одновременное применение с *этионамидом* повышает риск развития побочных эффектов аминосалициловой кислоты, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, печеночной токсичности и развитие гипотиреоза; рекомендуется контроль функционального состояния печени, щитовидной железы. В случае развития тяжелых побочных эффектов, лечение этионамидом должно быть прекращено.

Совместное применение с *салицилатами, фенилбутазоном и другими противовоспалительными препаратами*, обладающими способностью высокого связывания с белками плазмы крови, повышает концентрацию и увеличивает продолжительность нахождения аминосалициловой кислоты в плазме крови.

Аминосалициловая кислота ингибирует всасывание фолиевой кислоты, что может повысить токсичность антагонистов фолиевой кислоты, таких как *метотрексат.* Необходим контроль возможной токсичности при одновременном применении.

Усиливает эффект *непрямых антикоагулянтов* – производных кумарина и индандиона (требуется коррекция дозы антикоагулянтов).

При применении *йодсодержащих гормонов щитовидной железы*, их аналогов и антагонистов (включая антитиреоидные средства) следует учитывать, что на фоне применения аминосалициловой кислоты изменяется концентрация тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови.

Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии.

Дифенгидрамин снижает эффективность аминосалициловой кислоты.

Пробенецид снижает экскрецию аминосалициловой кислоты, повышая ее концентрацию в плазме.

Особые указания

Применяют в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными препаратами.

Раствор препарата вводят внутривенно инфузионно под наблюдением врача.

При первых признаках, указывающих на аллергическую реакцию, применение препарата следует прекратить и провести симптоматическую терапию.

В процессе лечения рекомендуется регулярно проводить анализы крови и мочи, контролировать функциональное состояние печени.

При применении аминосалициловой кислоты в больших дозах возможно повышение концентрации мочевины в плазме крови, особенно у пациентов, имеющих нарушение функции почек и ацидоз. Необходим контроль функции почек.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического туберкулезного поражения не является противопоказанием к применению.

Развитие альбуминурии и гематурии требует временной отмены препарата.

Для предотвращения кристаллурии необходимо «защелачивать» мочу, особенно имеющую кислую реакцию.

При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха, лихорадка, терапию препаратом следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени, так как поражение печени может быть необратимым.

Недостаточно данных о дозах и безопасности применения аминосалициловой кислоты у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью.

У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью применение аминосалициловой кислоты противопоказано в виду возможного накопления ацетил-метаболитов.

Требуется осторожность при применении аминосалициловой кислоты у пациентов, имеющих повреждения печени, такие как острый гепатит, из-за сниженной толерантности к аминосалициловой кислоте; заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, таких как гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки из-за риска обострения, а также у пациентов с нарушенной функцией почек из-за опасности накопления ацетил-метаболитов (развитие уремического ацидоза), у пациентов с нарушенной функцией печени, так как для применения у пациентов с ранее существовавшим поражением печени недостаточно данных.

У пациентов с сахарным диабетом необходимо контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

При применении аминосалициловой кислоты возможно развитие гипотиреоза. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно при введении аминосалициловой кислоты одновременно с этионамидом/протионамидом, риск развития гипотиреоза повышается. Необходим контроль функционального состояния щитовидной железы до терапии и регулярно во время терапии аминосалициловой кислотой, особенно при одновременном применении с этионамидом/протионамидом.

Во избежание возникновения осложнений в месте введения, необходимо чередовать вены для введения раствора.

Неферментное определение глюкозы и уробилиногена в моче при применении аминосалициловой кислоты может давать ложноположительные результаты.

В 1 мл приготовленного раствора препарата содержится 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет данных по изучению влияния аминосалициловой кислоты на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие действия, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития паралича, судорог и при появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 13,49 г.

По 13,49 г натрия пара-аминосалицилата во флаконы вместимостью 500 мл из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренных пробками и обжатых колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми комбинированными.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению, трансфло (устройство для растворения твердых веществ во флаконе через пробку), держателем флакона или без него помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 5 или 10 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению, трансфло (устройств для растворения твердых веществ во флаконе через пробку), держателей флаконов или без них помещают в коробку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии:

ЗАО «Бинергия», Россия, 143910, Московская область, г. Балашиха, ул. Крупешина, д. 1.

Тел.: 8-495-580-55-02

Факс: 8-495-580-55-03

Производитель и адрес места производства:

ФКП «Армавирская биофабрика»

Россия, 352212, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11.

Начальник отдела регистрации,
стандартизации и лицензирования
ЗАО «Бинергия»



Устинова Т.А.