

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия**Международное непатентованное или группировочное наименование:**
аминосалициловая кислота**Лекарственная форма:** раствор для инфузий**Состав**

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: натрия аминосалицилата дигидрат (в пересчете на 100 % безводное вещество) – 30,0 мг;*вспомогательные вещества:* динатрия эдетат – 0,5 мг, натрия сульфит (в пересчете на 100 % безводное вещество) – 5,0 мг, вода для инъекций до 1 мл.**Описание**

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор

Фармакотерапевтическая группа

Средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; аминосалициловая кислота и ее производные

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 комбинации 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.

За сутки из организма выводится 90-100 % принятой дозы.

Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени (более 50 % ацетируется 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

- гиперчувствительность 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 от 14 до 18 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 пациентам (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.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ 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
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Неизвестно	- суперинфекции ¹ .
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Редко	- агранулоцитоз; - гемолитическая анемия; - мегалобластная анемия; - эозинофилия; - тромбоцитопения; - нейтропения; - лейкопения; - лимфоцитоз ² .
	Неизвестно	- увеличение протромбинового времени, сопровождающееся петехиями и геморрагической пурпурой ³ .
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	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 лихорадка¹²; - анафилактический шок.
--	--	---

- ¹ – при длительном или повторном применении аminosалициловой кислоты;
- ² – влияние на кровь носит токсический и аллергический характер, эти явления обратимы;
- ³ – при длительном или повторном применении аminosалициловой кислоты;
- ⁴ – у пациентов с ВИЧ-инфекцией гипотиреоз очень распространенный побочный эффект, особенно при введении аminosалициловой кислоты одновременно с этионамидом/протионамидом;
- ⁵ – в частности, при применении аminosалициловой 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 аminosалициловой 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 аminosалициловую 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 неделями лечения (наиболее часто – на 4-5 неделе).

Передозировка

Симптомы: возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: отмена препарата, показана симптоматическая терапия. При необходимости – гемодиализ. Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При приеме внутрь аminosалициловая 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 аminosалициловая кислота нарушает усвоение *цианокобаламина* (возможно развитие В₁₂-дефицитной анемии). Актуальность этого взаимодействия для внутривенного введения неизвестна. В случае появления симптомов В₁₂-дефицитной анемии рекомендуется введение цианокобаламина.

Фармацевтически несовместим с растворами *рифампицина* и *протионамида*.

При совместном применении с *изониазидом* аminosалициловая 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 развития 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 аminosалициловой кислоты у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью.

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

Требуется осторожность при применении аminosалициловой кислоты у пациентов, имеющих повреждения печени, такие как острый гепатит, из-за сниженной толерантности к аminosалициловой кислоте; заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, такие 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 аminosалициловой кислоты возможно развитие гипотиреоза. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно при введении аminosалициловой кислоты одновременно с этионамидом/протионамидом, риск развития гипотиреоза повышается. Необходим контроль функционального состояния щитовидной железы до терапии и регулярно во время терапии аminosалициловой 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 аminosалициловой кислоты может давать ложноположительные результаты.

В 1 мл препарата Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия раствор для инфузий 30 мг/мл содержится 0,25 ммоль (5,83 мг) натрия.

Каждые 100 мл препарата содержат приблизительно от 525 до 641 мг натрия.

Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет данных по изучению влияния аminosалициловой 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.

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 30 мг/мл.

По 200 мл, 400 мл препарата в бутылках (бутылках/флаконах) из прозрачного бесцветного стекла, укупоренных пробками и обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми комбинированными.

Каждая бутылка (бутыль/флакон) вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Упаковка для стационаров

По 20, 24 или 28 бутылок (бутылей/флаконов) по 200 мл; 12 или 15 бутылок (бутылей/флаконов) по 400 мл вместе с равным количеством инструкций по применению в коробке (коробе) из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

АО «Бинергия»

Россия, 143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А.

Тел.: 8-495-580-55-02

Факс: 8-495-580-55-03

Производитель и адрес места производства:

Федеральное казенное предприятие «Курская биофабрика – фирма «БИОК»

(ФКП «Курская биофабрика»), Россия, 305004, Курская обл., г. Курск, ул. Разина, д. 5.