

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПАС-Эдвансд, 30 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аминосалициловая кислота.

Каждый мл раствора содержит 30 мг натрия аминосалицилата (в виде дигидрата).

Каждые 100 мл раствора содержит 3000 мг натрия аминосалицилата (в виде дигидрата).

Каждая бутылка 100 мл содержит 3000 мг натрия аминосалицилата (в виде дигидрата).

Каждая бутылка 200 мл содержит 6000 мг натрия аминосалицилата (в виде дигидрата).

Каждая бутылка 400 мл содержит 12000 мг натрия аминосалицилата (в виде дигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Бесцветная или светло-желтая прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых и детей от 0 до 18 лет.

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослые

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

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.

Дети

Режим дозирования у детей от 14 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети от 7-14 лет

Доза составляет 200 мг/кг массы тела в сутки.

Дети от 0-7 лет, в том числе (в т.ч.) недоношенные новорожденные

Доза составляет 200-300 мг/кг.

Максимальная суточная доза для детей – 10 г.

Способ применения

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 мин.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аминосалициловой кислоте (в т.ч. к другим салицилатам) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- индивидуальная непереносимость салицилатов (в анамнезе);
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия;
- отеки, обусловленные гипернатриемией;
- тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- декомпенсированный гипотиреоз;
- эпилепсия;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- амилоидоз внутренних органов; гипокоагуляция;
- тромбофлебит.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 являются 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.

О дозах и безопасности применения аминосалициловой кислоты у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью недостаточно данных. У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью применение аминосалициловой кислоты противопоказано ввиду 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 нет достаточных 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 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 582 мг натрия на 100 мл препарата. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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 аminosалициловой 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 аminosалициловой кислоты в плазме крови.

Аminosалициловая 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 аminosалициловой кислоты изменяется концентрация тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови.

Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии.

Дифенгидрамин снижает эффективность аminosалициловой кислоты.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Инфекции и инвазии

Неизвестно – суперинфекции¹.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко – агранулоцитоз, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз²; увеличение протромбинового времени, с петехиями (частота неизвестна), с геморрагической пурпурой (частота неизвестна)³.

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.

Эндокринные нарушения

Очень часто – гипотиреоз^{1 2 3 4}; часто – угнетение функции щитовидной железы с диффузным зобом⁵.

Нарушения метаболизма 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).

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто – диарея, тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, изжога, метеоризм, избыточное слюноотечение, потеря аппетита⁷; нечасто – коликообразные боли в животе⁸;

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, цилиндрuria¹⁰, нечасто – нормогликемическая или гипергликемическая глюкозурия, неизвестно – повышение концентрации мочевины в плазме крови¹¹, кристаллурия.

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.

¹² 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).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможно усиление дозозависимых побочных эффектов препарата.

Лечение

Введение препарата следует прекратить, при необходимости – гемодиализ. Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; аминосалициловая кислота и ее производные.

Код АТХ: J04AA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 парааминобензойной 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Максимальные концентрации препарата в крови определяются сразу после введения. Метаболизируется в печени. 80 % аминосалициловой кислоты экскретируется с мочой, причем более 50 % выводится в ацетилированной форме. Процесс ацетилирования не обусловлен генетически, как в случае с изониазидом. Натрия пара-аминосалицилат выводится посредством клубочковой фильтрации.

В спинномозговую жидкость препарат проникает только при воспалении мозговых оболочек.

Около 50-60 % аминосалициловой кислоты связывается с белками.

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

Достигает высоких концентраций в казеозной ткани и плевральном выпоте. Проникает в грудное молоко. Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от скорости выведения почками. Период полувыведения при нормальной функции почек составляет 30-60 минут, при нарушенной – до 23 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия сульфит

динатрия эдетата дигидрат

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Фармацевтически несовместим с растворами рифампицина и протионамида.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл, 200 мл или 400 мл в бутылку стеклянную для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренную пробкой из резины или пробкой бромбутиловой и обжатую алюминиевым колпачком. На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или мелованной или писчей или самоклеящуюся. По 1 бутылке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Для стационаров: от 1 до 35 бутылок по 100 мл, от 1 до 24 бутылок по 200 мл, от 1 до 12 бутылок по 400 мл без пачек с равным количеством листов-вкладышей в ящики из гофрированного картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПАС-Эдвансд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.