

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

Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия, 30 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: натрия аминосалицилата дигидрат.

В 1 мл раствора содержится 30,0 мг натрия аминосалицилата дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество).

Каждый флакон 200 мл содержит 6,0 г натрия аминосалицилата дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество).

Каждый флакон 400 мл содержит 12 г натрия аминосалицилата дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо 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.

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

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 дозирования*Взрослые*

Доза составляет 10-15 г в сутки.

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

Дети

Дети от 14 до 18 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети от 7 до 14 лет

Доза составляет 200 мг/кг массы тела в сутки.

Дети от 0 до 7 лет, в т.ч. недоношенные новорожденные

Доза составляет 200-300 мг/кг.

Максимальная суточная доза для детей – 10 г.

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.

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 минуту.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аминосалициловой кислоте (в т.ч. к другим салицилатам) и другим компонентам препарата, перечисленным 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 двенадцатиперстной 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

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.

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 аminosалициловой 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.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

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

Это 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 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.

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 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 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 аминосалициловой 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.

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

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).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</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>Эндокринные нарушения</i>	Очень часто	- гипотиреоз ⁴ .

	Часто	- угнетение функций щитовидной железы с диффузным зобом ⁵ .
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 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).

Сообщение 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, 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 нежелательных реакций.

Лечение

Отмена препарата, показана симптоматическая терапия. 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: J04AA01

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация аминосалициловой кислоты в крови определяется сразу после введения. Связывание с белками плазмы – 50-60 %.

Распределение

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.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени (более 50 % ацетируется до неактивных метаболитов).

Элиминация

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.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Натрия сульфит

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки По 200 мл, 400 мл препарата в бутылках (бутылях/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.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Бинергия»

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

e-mail: info@binergia.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Бинергия»

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

e-mail: info@binergia.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пара-аминосалицилат натрия-Бинергия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>