

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пасконат, 30 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: натрия аминосалицилата дигидрат

Пасконат, 30 мг/мл, раствор для инфузий

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

Каждый флакон 100 мл содержит 3 г натрия аминосалицилата дигидрата (в пересчете на 100 % безводное вещество).

Каждый флакон 200 мл содержит 6 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 от 525 до 641 мг в каждом 100 мл раствора.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий

Прозрачная, бесцветная или желтоватая 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 применения.

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 14 лет

Доза составляет 10-15 г в сутки.

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

Дети от 7 до 14 лет

Доза составляет 200 мг/кг массы тела в сутки.

Дети от 0-7 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 мин.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аминосалициловой кислоте (в т.ч. к другим салицилатам) или к 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

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 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 аminosалициловой кислоты у больных с почечной и/или печеночной недостаточности недостаточно данных. У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью применение аminosалициловой кислоты противопоказано ввиду 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, 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 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. Взаимодействия 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 не известна, но оценивается как низкая.

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

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 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.

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.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии аминосалициловой кислоты на фертильность.

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 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, связанными с применением аминосалициловой кислоты, были: клонико-тонические судороги (частота неизвестна), симптомы паралича (частота неизвестна), кровотечение из пептической язвы (частота неизвестна), лекарственный гепатит (частота неизвестна), печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом)⁹ (частота неизвестна), тяжелые аллергические реакции (мультиформная экссудативная эритема), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) (редко), анафилактический шок (редко).

Табличное 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 $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Частота неизвестна	Суперинфекции ¹
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко	Агранулоцитоз, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз ²

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
Частота неизвестна	Увеличение протромбинового времени с петехиями, с геморрагической пурпурой ³
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Аллергические реакции, главным образом кожные: сыпь, зуд (крапивница, энантема)
Редко	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
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Очень часто	Гипотиреоз ⁴
Часто	Угнетение функции щитовидной железы с диффузным зобом ⁵
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Редко	Серьезные электролитные нарушения (особенно гипокалиемия) ⁶
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Частота неизвестна	Психоз
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Частота неизвестна	Синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, аллергический легочный инфильтрат)
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
Очень часто	Диарея, тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, изжога, метеоризм, избыточное слюнотечение, потеря аппетита ⁷
Нечасто	Коликообразные боли в животе ⁸
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	
Редко	Повышение активности "печеночных" трансаминаз с желтухой или без желтухи
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	
Часто	Микрогематурия, альбуминурия, цилиндрурия ¹⁰
Нечасто	Нормогликемическая или гипергликемическая глюкозурия
Частота неизвестна	Повышение концентрации мочевины в плазме крови ¹¹ , 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.

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-й и 7-й неделей 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, 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 нежелательных реакций.

Лечение

Введение препарата следует прекратить, при необходимости применять гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; аminosалициловая 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 микробактерий (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 и распределение

Максимальные концентрации препарата в крови определяются сразу после введения. В спинномозговую жидкость препарат проникает только при воспалении мозговых оболочек. Около 50–60 % аminosалициловой кислоты связывается с белками.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени.

Проникает в грудное молоко.

Элиминация

80 % аminosалициловой кислоты экскретируется с мочой, причем более 50 % выводится в ацетилированной форме. Процесс ацетилирования не обусловлен генетически, как в случае с изониазидом. Натрия пара-аминсалицилат выводится посредством клубочковой фильтрации.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым.

Парааминосалициловая кислота в виде натриевой или калийной соли — малотоксичный препарат. Примененная даже в течение 400 дней в суточной дозе 0,5 г, она не вызывает патологических изменений во внутренних органах у морских свинок. Общая интоксикация и дистрофия печени, почек и других органов возникают у подопытных животных лишь в том случае, если одновременно с приемом аминосалициловой кислоты исключить из пищевого рациона витамин С, т.е. при развитии хронического скорбута.

Исследования на собаках показали несколько большую чувствительность данного вида животных к препарату (повышение активности трансфераз, увеличение количества общего белка и общего билирубина в сыворотке), что связано с замедлением метаболизма аминосалициловой кислоты и задержкой его в крови из-за невыраженности процессов ацетилирования у собак. Это же подтверждено и отсутствием качественной реакции мочи на продукты ацетилирования аминосалициловой кислоты. Подобное достаточно подробно освещено в литературе при использовании аминосалициловой кислоты в лечении пожилых больных, у которых процессы ацетилирования ослаблены.

Состояние переживших острую интоксикацию животных свидетельствует о приемлемой переносимости и относительной безвредности препарата, даже в больших дозах, значительно превышающих максимальную терапевтическую. По результатам исследований исследования можно отнести к относительно безвредным по классификации Hodge и Sterner.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Натрия сульфит

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 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 100, 200, 400 мл препарата в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренные пробками из резиновой смеси и обжаты колпачками алюминиевыми или комбинированными. На каждую бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По одной бутылке вместе с инструкцией по применению вкладывают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1, 10, 20, 24 или 28 бутылок без пачек с равным количеством инструкций по применению в ящике из картона гофрированного (для стационаров). На ящик наклеивают этикетку самоклеящуюся или этикетку из бумаги этикеточной, или из бумаги для печати офсетной.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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