

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аминосалициловая кислота, 30 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: натрия аминосалицилат.

Каждый мл раствора содержит 30 мг натрия аминосалицилата.

Каждый контейнер с 200 мл раствора для инфузий содержит 6 г натрия аминосалицилата.

Каждый контейнер с 400 мл раствора для инфузий содержит 12 г натрия аминосалицилата.

Вещества, наличие которых следует 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.

Теоретическая осмолярность 466 мОсм/л.

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 комбинациях 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.

Особые группы пациентов

Истощенные взрослые пациенты (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 солей калия путем их 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 определяется индивидуально. Средняя продолжительность лечения от 1–2 месяцев до нескольких лет.

Дети

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

200–300 мг/кг массы тела в сутки.

Максимальная суточная доза для детей – 10 г.

Способ применения

Внутривенно инфузионно.

Суточную дозу препарата 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) 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;
- тромбофлебит.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Применяют в комбинациях с другими противотуберкулезными лекарственными

препаратами.

Раствор препарата вводят внутривенно инфузионно под наблюдением медицинского персонала.

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

В процессе лечения рекомендуется регулярно проводить анализ 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 исследования функционального состояния печени, так как поражение печени может быть необратимым.

В настоящее время недостаточно данных о дозах и безопасности применения аminosалициловой кислоты у пациентов 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 заболевания печени, например острый гепатит, из-за снижения 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) и у пациентов с нарушенной функцией печени, так как данных о безопасности применения препарата в этой группе больных недостаточно.

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 уробиногена в моче при применении аminosалициловой кислоты может давать ложноположительные результаты.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит от 507 мг до 658 мг (22–29 ммоль) натрия (основной компонент пищевой/столовой соли) на 100 мл раствора, что эквивалентно 25–33 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г 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.

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 возможности увеличения токсичности фенитоина.

Одновременное применение с этионамидом повышает риск 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 антигипотиреоидные 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 случаях, если ожидаемая 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 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 нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

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 ($< 1/10\,000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: неизвестно – суперинфекции¹.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – агранулоцитоз, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз²; частота неизвестна – увеличение протромбинового времени, с петехиями, с геморрагической пурпурой³.

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 Лайела)), 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 – гипотиреоз⁴; часто – угнетение функции щитовидной железы с диффузным зобом⁵.

Нарушения метаболизма и питания: редко – серьезные электролитные нарушения (особенно гипокалиемия)⁶.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – психоз, клонико-тонические судороги, симптомы паралича.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – 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 аппетита⁷; нечасто – коликообразные боли в животе⁸; частота неизвестна – кровотечения из пептической язвы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз с желтухой или без желтухи; частота неизвестна – лекарственный гепатит, печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом)⁹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – микрогематурия, альбуминурия, цилиндрурия¹⁰; нечасто – нормогликемическая или гипергликемическая глюкозурия; частота неизвестна – 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;

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

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

Абсорбция

Максимальная концентрация аminosалициловой кислоты в крови определяется сразу после инфузии.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 50–60 %. Легко проникает через гистогематические барьеры и хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, в том числе легких, почках, печени. Достигает высоких концентраций в очагах казеозного распада и плевральном выпоте. В спинномозговую жидкость проникает только при воспалении мозговых оболочек. Проникает в грудное молоко.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизируется в печени (более 50 % ацетируется до неактивных метаболитов). 80 % аminosалициловой кислоты выводится почками посредством клубочковой фильтрации (более 50 % – в виде ацетилированного производного). Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек составляет 30–60 минут, при почечной недостаточности – до 23 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия сульфит.

Динатрия эдетата дигидрат.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Фармацевтически несовместим с растворами рифампицина и протионамида.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 15 °C в оригинальной упаковке (пачке/гофроящике) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

200 мл, 400 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер и инструкция по применению в пачке картонной.

Для стационаров: 30 контейнеров по 200 мл, 21 контейнер по 400 мл в пакетах из пленки или без них и равное количество инструкций по применению в гофроящике.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Раствор не следует использовать при помутнении.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Аминосалициловая кислота доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.