ЛП-№(007238)-(РГ-RU) от 14.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протуб®-2

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Протуб®-2

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Изониазид + Рифампицин + [Пиридоксин]

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Действующие вещества:

Изониазид	100 мг	100 мг	300 мг
Рифампицин	150 мг	150 мг	450 мг
Пиридоксина гидрохлорид	10 мг	20 мг	20 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: целлюлоза микрокристаллическая – 48,4 мг / 48,6 мг / 143,6 мг; полисорбат 80 (твин 80) – 1,3 мг / 1,3 мг / 3,7 мг; повидон К90 (поливинилпирролидон высокомолекулярный) – 6,1 мг / 6,3 мг/ 18,3 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 6,6 мг / 6,6 мг / 20 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмалгликолят, примогель) – 18 мг / 18 мг / 57,4 мг; магния стеарат – 2,3 мг / 2,6 мг / 8,5 мг; тальк – 2,3 мг / 2,6 мг / 8,5 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза Е 5 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е 5) – 0,34 мг / 0,34 мг / 1,02 мг; гипромеллоза Е 15 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е 15) – 5,74мг / 5,74мг / 17,26мг; пропиленгликоль – 0,5 мг / 0,5 мг / 1,49 мг; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 1,09 мг / 1,09 мг / 3,26 мг; полисорбат 80 (твин 80) – 0,29 мг / 0,29 мг / 0,87 мг; титана диоксид – 0,44 мг / 0,44 мг / 1,31 мг; тальк – 1,02 мг / 1,02 мг / 3,05 мг; краситель железа оксид красный – 0,58 мг / 0,58 мг / 1,74 мг.

Описание

Для дозировки 100 мг + 150 мг + 10 мг; 100 мг + 150 мг + 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

Для дозировки 300 мг + 450 мг + 20 мг: капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, с риской с одной стороны.

На поперечном разрезе ядро красного цвета со светлыми и темными вкраплениями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; комбинации противотуберкулезных средств.

Код АТХ: J04AM

Фармакологические свойства

Протуб®-2 содержит комбинацию двух противотуберкулезных препаратов и пиридоксина.

Фармакодинамика

Изониазид – оказывает бактерицидное действие на активно делящиеся клетки *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколиевых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для микобактерий туберкулеза минимальная подавляющая концентрация препарата составляет 0,025-0,05 мг/л. Изониазид обладает умеренным действием на медленно- и быстрорастущие атипичные микобактерии.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное лекарственное средство I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis, Brucella spp., Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Rickettsia typhi, Mycobacterium leprae;* в высоких концентрациях – на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Характеризуется высокой активностью в отношении *Staphylococcus spp.* (в т.ч. пенициллиназообразующих и многих штаммов метициллиноустойчивых), *Streptococcus spp., Clostridium spp., Bacillus anthracis*; грамотрицательных коков: менингококков, гонококков. На грамположительные бактерии действует в высоких концентрациях. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии препаратом относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с др. антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Пиридоксин (витамин B_6). Участвует в обмене веществ. Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. При туберкулезной инфекции наступает дефицит пиридоксина. При одновременном приеме пиридоксина внутрь с изониазидом, ломефлоксацином, пиразинамидом и этамбутолом не наблюдается взаимодействия этих препаратов на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях. Снижает нейротоксичность противотуберкулезных лекарственных средств.

Фармакокинетика

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Изониазид. Изониазид быстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект "первого прохождения" через печень. Время достижения максимальной концентрации препарата в крови ($ТС_{max}$) – 1-2 ч, максимальная концентрация препарата в крови ($С_{max}$) после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3-7 мкг/мл. Связь с белками незначительная – до 10%. Объем распределения – 0,57-0,76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетилируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома Р450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с "медленным" ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2E1 в печени. Период полувыведения из крови ($Т_{1/2}$) для "быстрых ацетиляторов" – 0,5-1,6 ч; для "медленных" – 2-5 ч. При почечной недостаточности $Т_{1/2}$ может возрастать до 6,7 ч. $Т_{1/2}$ для детей в возрасте от 1,5 до 15 лет – 2,3-4,9 ч а у новорожденных – 7,8-19,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель $Т_{1/2}$ значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $Т_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5,1 ч (900 мг). При повторных назначениях $Т_{1/2}$ укорачивается до 2-3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата в основном в форме неактивных метаболитов – N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у "быстрых ацетиляторов" содержание N-ацетилизониазида составляет 93% а у "медленных" – не более 63%. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Рифампицин. Абсорбция – быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг максимальная концентрация препарата в крови $С_{max}$ – 10 мкг/мл а $ТС_{max}$ – 2-3 ч. Связь с белками плазмы – 84-91%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне – 20% от плазменной. Кажущийся объем распределения – 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг – у детей.

Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода – 33% от концентрации в плазме матери) и выделяется с грудным молоком (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1% от терапевтической дозы препарата).

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита – 25-О-деацетилрифампицина. Является аутоиндуктором – ускоряет свой метаболизм в печени, в результате чего системный клиренс - 6 л/ч после приема первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятна также индукция и ферментов стенки кишечника. $T_{1/2}$ после приема внутрь 300 мг – 2,5 ч, 600 мг – 3-4 ч, 900 мг – 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и $T_{1/2}$ после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

Выводится преимущественно с желчью, 80% – в виде метаболита; почками – 20%. После приема 150-900 мг препарата количество рифампицина, выводящегося почками в неизмененном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет 4-20%.

У пациентов с нарушениями выделительной функции почек $T_{1/2}$ удлиняется только в тех случаях, когда дозы рифампицина превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение $T_{1/2}$.

Пиридоксин всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксаль фосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксаль фосфат с белками плазмы связывается на 90 %. Хорошо проникает во все ткани; накапливается преимущественно в печени, меньше – в мышцах и центральной нервной системе. Проникает через плаценту, секретируется с грудным молоком. Период полувыведения – 15-20 дней. Выводится почками.

Показания к применению

- Туберкулез легких и внелегочный туберкулез – интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулез без распада) и фаза долечивания.
- Лепра.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом; при вираже туберкулиновой чувствительности; при нарастании чувствительности к туберкулину; при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст (до 3 лет), беременность и период лактации, желтуха, заболевания почек со снижением выделительной функции, заболевания печени в стадии обострения.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, пожилой возраст, истощенные больные, алкоголизм, судорожные припадки, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Протуб®-2 противопоказано при беременности. Применение препарата Протуб®-2 противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания. Способ введения – внутрь. Препарат рекомендуется назначать за 30 минут до еды 1 раз в сутки. Запивать водой (от 0,5 до 1 стакана). Дозируется по рифампицину 10-20 мг/кг массы тела, но не более 0,6 г в сутки. Рекомендуется принимать всю суточную дозу в 1 прием натощак.

Побочное действие

Связанное с изониазидом

Психические нарушения: раздражительность, эйфория, психозы, изменение настроения, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны сердца: сердцебиение, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: склонность к кровотечениям и кровоизлияниям, повышение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, гастралгия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: токсический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия, меноррагия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: гипертермия, чрезмерная утомляемость или слабость.

Связанное с рифампицином

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, эозинофилия.

Нарушения метаболизма и питания: индукция порфирии, гиперурикемия, снижение аппетита.

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Нарушения со стороны иммунной системы: отек Квинке, бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит.

Нарушение со стороны нервной системы: головная боль, нарушение координации движений, дезориентация.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия, мышечная слабость, обострение подагры.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушение менструального цикла, дисменорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия.

Связанное с пиридоксином

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны нервной системы: онемение, появление чувства сдавления в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток».

Желудочно-кишечные нарушения: гиперсекреция соляной кислоты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд кожи.

Передозировка

Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины пиридоксин, тиамин, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м пиридоксина гидрохлорид – 200-250 мг, в/м 25% раствор магния сульфата – 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, тиоктовая кислота, цианокобаламин).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Изониазид. При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм. Снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови. Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила. Циклосерин и дисульфирам усиливает неблагоприятные центральные эффекты изониазида. Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

иазида. Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными лекарственными средствами из-за опасности усиления побочного действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов. карбамазепина поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома Р450.

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацетилированием изониазида).

Рифампицин. Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных средств, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических лекарственных средств (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), глюкокортикостероидов, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм). Антациды, опиаты, антихолинергические лекарственные средства и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина. Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина у больных с предшествующим заболеванием печени. Препараты парааминэсалициловой кислоты, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует назначать не ранее чем через 4 часа после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении. Пиридоксин снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему.

Особые указания

Назначают в составе комплексной терапии, как правило, на начальной стадии туберкулезного процесса.

В процессе лечения необходим контроль активности "печеночных" трансаминаз, мочевой кислоты в плазме.

При появлении признаков нарушения функции печени необходимо прекратить прием препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После прерывания курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью, из-за риска развития гепато- и нефротоксичности.

При применении препарата возможно окрашивание слюны, мокроты, мочи и слезной жидкости в оранжево-красный цвет.

В период лечения необходимо дополнительно назначать эргокальциферол (витамин D) для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами в связи с тем, что препарат может оказывать побочные действия со стороны нервной системы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг+150 мг+10 мг, 100 мг+150 мг+20 мг, 300 мг+450 мг+20 мг

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 100, 500 или 1000 таблеток (для стационаров) помещают в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

От 1 до 150 банок с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – коробку из гофрированного картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Для стационаров.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2024 № 21946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Владелец регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Производитель

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com