ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Протубэтам

Регистрационный номер:
Торговое название: Протубэтам
МНН или группировочное название: Изониазид +Этамбутол
Лекарственная форма: таблетки
Описание: таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Таблетки 150/400 плоскоцилиндрические с риской и фаской. Таблетки 300/800 капсуловидные с риской.
Состав:
Активное вещество:
Изониазид – 150 мг (для таблеток 150/400)
300 мг (для таблеток 300/800)
Этамбутола гидрохлорид – 400 мг (для таблеток 150/400)
800 мг (для таблеток 300/800)
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный, коллидон 25), крахмал картофельный сорт «Экстра», карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолат крахмала), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, магния гидросиликат (тальк).
Фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулезное средство комбинированное
Код АТХ: [J04AM03]
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Протубэтам содержит комбинацию двух противотуберкулезных препаратов.
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.
Этамбутол. Бактериостатический препарат, эффективен в отношении типичных и атипичных микобактерий туберкулеза. Механизм действия препарата связан с нарушением синтеза РНК в бактериальных клетках, он подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в нее миколиевых кислот. Этамбутол активен в отношении быстро- и медленнорастущих атипичных микобактерий. Минимальная подавляющая концентрация этамбутола составляет - 0,78-2,0 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы этамбутол не действует.
Фармакокинетика
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.

Этамбутол. Абсорбция - высокая; биодоступность - 75-80%. После приема внутрь дозы 25 мг время достижения максимальной концентрации препарата в крови $ТС_{max}$ - 2-4 ч, максимальная концентрация препарата в крови $С_{max}$ - 1-5 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 20-30%.

Хорошо проникает в ткани и органы, а также в биологические жидкости, за исключением асцитической и плевральной (в спиномозговой жидкости только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.

Частично метаболизируется в печени (15%) с образованием неактивных метаболитов. $Т_{1/2}$ - 3-4 ч, при нарушении функции почек - 8 ч. Выводится почками - 80-90% (50% - в неизмененном виде, 15% - в виде неактивных метаболитов) через желудочно-кишечный тракт - 10-20% (в неизмененном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания к применению

Лечение всех форм и локализаций туберкулеза, вызванных чувствительными микобактериями к изониазиду и этамбутолу. Может применяться для химиопрофилактики туберкулеза и проведения противорецидивной терапии.

Противопоказания

Пациентам с гиперчувствительностью к изониазиду и этамбутолу. Противопоказан при эпилепсии и других заболеваниях, сопровождающихся склонностью к судорогам; при артериальной гипертензии II – III стадии, ишемической болезни сердца; циррозе печени, острых гепатитах; микседеме; при неврите зрительного нерва, катаракте, диабетической ретинопатии; детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

С осторожностью

Назначать препарат лицам с хронической почечной недостаточностью.

Способ применения и дозы

Препарат Протубэтам применяется внутрь по 1-3 таб 1 раз в сутки, после еды (из расчета 5-15 мг/кг/сут изониазида; максимальная доза - 900 мг/сут). Препарат применяется ежедневно в период интенсивной терапии (3-4 месяца), в последующее время – через день. Общая курсовая доза препарата Протубэтам для каждого индивидуальна и зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости.

Побочное действие

Изониазид. *Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):* головная боль, головокружение, редко - необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, стенокардия, повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Этамбутол. *Со стороны нервной системы и органов чувств:* слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени - повышение активности "печеночных" трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы).

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

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).

Этамбутол. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит. Лечение: симптоматическое.

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. Циклосерин и дисульфирам усиливает неблагоприятные центральные эффекты изониазида. 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.

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).

Этамбутол. Гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Прием этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия препарата. Этамбутол усиливает антимикробную активность других противотуберкулезных препаратов.

Особые указания

Во время лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

Протубэтам может оказывать гепатотоксическое действие, поэтому применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени, у лиц, страдающих хроническим алкоголизмома.

Для профилактики и лечения периферической невропатии рекомендуется дополнительное назначение пиридоксина (витамина B_6). В ряде случаев,

особенно у пациентов с приступами подагры в анамнезе, рекомендуется периодически контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Необходимо проверять остроту зрения каждого глаза по отдельности и обоих глаз вместе. Остроту зрения проверяют до начала лечения и периодически в процессе лечения. При любом изменении остроты зрения пациентам следует сразу же обращаться к врачу. Если выявлено снижение остроты зрения, препарат отменяют. Зрение обычно нормализуется после своевременной отмены.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать со сложным оборудованием

При приёме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы, например, периферической невропатии, что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием.

Форма выпуска

Таблетки 150 мг+400 мг, 300 мг + 800 мг.

По 100, 500 или 1000 таблеток в банку из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой из полипропилена или полиэтилена высокого давления или банку из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, с крышкой винтовой или с контролем первого вскрытия Свободное от таблеток пространство заполняют ватой медицинской гигроскопической (для стационаров).

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеющуюся этикетку.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Беречь от детей.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Для стационаров.

Производитель/Претензии потребителей направлять по адресу

ОАО "Фармасинтез", Россия, 664040,
г. Иркутск, ул. Тухачевского,3. тел./факс (3952) 550355, 550325

Генеральный директор
ОАО «Фармасинтез» Ф.Ф. Мирошников

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ * ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО * ФАРМАСИНТЕЗ * г. ИРКУТСК

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА