ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ПРОТУБ-5

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: ПРОТУБ- 5
МНН или группировочное название:
Ломефлоксацин+Пиразинамид+Протионамид+Этамбутол+[Пиридоксин]
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активные вещества:	Ломефлоксацина гидрохлорид в пересчете на ломефлоксацин	- 200 мг	- 200 мг
	Пиразинамид	- 400 мг	- 370 мг
	Протионамид	- 188 мг	- 150 мг
	Этамбутола гидрохлорид	- 360 мг	- 325 мг
	Пиридоксина гидрохлорид	- 20 мг	- 20 мг

Вспомогательные вещества.
Ядро: лактоза (сахар молочный), поливинилпирролидон среднемолекулярный (повидон, коллидон 25), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель), магния стеарат, магния гидросиликат (тальк), аэросил (кремния диоксид коллоидный), кросповидон (коллидон CL).
Оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза 15 (гипромелоза Е15), гидроксипропилметилцеллюлоза 5 (гипромелоза Е 5), пропиленгликоль, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), магния гидросиликат (тальк), титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.
Описание: таблетки, содержащие 200 мг ломефлоксацина, 400 мг пиразинамида, 188 мг протионамида, 360 мг этамбутола гидрохлорида и 20 мг пиридоксина гидрохлорида: красно-коричневого цвета, капсуловидные, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе таблетка желтого цвета.
Таблетки, содержащие 200 мг ломефлоксацина, 370 мг пиразинамида, 150 мг протионамида, 325 мг этамбутола гидрохлорида и 20 мг пиридоксина гидрохлорида: желтого цвета, капсуловидные, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе таблетка желтого цвета.
Фармакологическая группа: противотуберкулезное комбинированное средство.
Код АТХ: J04AM
Фармакологическое действие
Комбинированный противотуберкулезный препарат.

Ломефлоксацин. Противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A2B2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.
Бета-лактамазы, продуцируемые возбудителями, не оказывают влияния на активность ломефлоксацина. Высоко активен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Citrobacter diversus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Salmonella spp., Shigella spp., Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Haemophilus influenzae и parainfluenzae, Legionella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa. Умеренно чувствительны к препарату Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Serratia liguifaciens и marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, Hafnia alvei, Citrobacter freundii, Aeromonas hydrophila, Proteus mirabilis и Proteus stuartii, Providencia rettgeri и Providencia alcalifaciens, Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans. Устойчивы к препарату Streptococcus spp., Pseudomonas cepacia, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum, Mycoplasma hominis и анаэробные бактерии. Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90% штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко.

Пиразинамид. Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Хорошо проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулемах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиноевую кислоту. При кислых значениях pH минимальная подавляющая концентрация пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Протионамид. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важным структурным компонентом клеточной стенки Mycobacterium tuberculosis антагонист никотиновой кислоты. В высоких концентрациях действует бактерицидно нарушая синтез белка микробной клетки. Эффективен в отношении микобактерий, устойчивых к противотуберкулезным препаратам I ряда. Влияет как на вне- так и на внутриклеточно расположенные микобактерии. Мало активен в отношении микобактерий туберкулеза бычьего типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (минимальная подавляющая концентрация - 20-30 мкг/мл). На патогенную неспецифическую флору не действует. Проникает в клетки, в частности в макрофаги. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Развитие устойчивости микобактерии туберкулеза к протионамиду при монотерапии

развивается быстро (через 2 мес у 32%, 4 мес. - у 82%). При комбинированной терапии устойчивость может развиваться к 6 месяцу (до 15%).

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.

Пиридоксин. Витаминное средство. 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 ломефлоксацином, пиразинамидом и этамбутолом не наблюдается взаимодействия этих препаратов на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях. Снижает нейротоксичность противотуберкулезных лекарственных средств.

Фармакокинетика

Ломефлоксацин. Активные компоненты входящие в состав Протуб-5, не влияют на скорость всасывания ломефлоксацина из ЖКТ. Биодоступность ломефлоксацина - более 90%. Препарат после приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация составляет 5,1 мг/л, время достижения - через 1-1,5 ч. Длительно циркулирует в организме: период полувыведения - 8-9 часов. Связь с белками крови незначительная - 10%. Хорошо проникает в различные органы и ткани, где создаются концентрации, в 9-13 раз превышающие сывороточные. В небольших количествах подвергается биотрансформации в печени с образованием 5 метаболитов, обладающих незначительной антимикробной активностью. В 80% выводится почками, в 20% с фекалиями, потом и слюной. Печеночная недостаточность не оказывает влияния на биотрансформацию ломефлоксацина.

Пиразинамид. Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы - 10-20%. TC_{max} - 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы.

Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит - пиразиноевая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит - 5-гидроксипиразиноевую кислоту. $T_{1/2}$ - 8-9 ч.

Выводится почками: в неизмененном виде - 3%, в виде пиразиноевой кислоты - 33%, в виде др. метаболитов - 36%. Удаляется при гемодиализе.

Протионамид. Абсорбция в желудочно-кишечном тракте - быстрая. TC_{max} - 2-3 ч. Легко проникает в здоровые и патологически измененные ткани (туберкулезные очаги, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спиномозговую жидкость при менингите). Метаболизируется в печени (один из метаболитов - сульфоксид, обладает

туберкулостатической активностью). Выводится почками и с желчью (15-20% в неизмененном виде).
Этамбутол. Абсорбция - высокая; биодоступность - 75-80%. После приема внутрь дозы 25 мг $ТС_{max}$ - 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) и с каловыми массами - 10-20% (в неизмененном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.
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

- лекарственно- устойчивый туберкулёз с умеренной устойчивостью микобактерий туберкулёза (изониазид – до 10, рифампицин – до 40, этамбутол - до 2 мкг/мл,).
- остро прогрессирующее течение туберкулёза;
- туберкулез с сопутствующими воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ломефлоксацину, протионамиду пиразинамиду, этамбутолу, пиридоксину;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет (период формирования и роста скелета).
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- язвенный колит;
- острый гепатит, цирроз печени;
- заболевания центральной нервной системы (эпилепсия и другие болезни со склонностью к судорожным припадкам);
- заболевания органов зрения (воспаление зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз);

- почечная недостаточность;
- подагрический артрит;
- тромбофлебит.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат принимается 1 раз в сутки после еды с полным стаканом воды, предпочтительно в утренние часы. Дозирование осуществляется по ломефлоксацину - 13.2 мг/кг, но не более 5 таблеток. Курс лечения - 3 мес. При необходимости можно сочетать со стрептомицином или канамицимом в/м – 16 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

Побочное действие

Ломефлоксацин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, гастралгия, боль в животе, диарея или запоры, метеоризм, псевдомембранозный энтероколит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности "печеночных" трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы).

Со стороны нервной системы: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, кристаллурия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин - вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин - орхит, эпидидимит.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине и груди.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов ЖКТ, тромбоцитопения, пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение, лимфоаденопатия.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, респираторные инфекции, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобные симптомы.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах.

Со *стороны сердечно-сосудистой системы*: снижение артериального давления, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование сердечной недостаточности и стенокардии, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия, флебит.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). Влияние на плод: в эксперименте описано фетотоксичное действие (артропатия).

Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, суперинфекция.

Пиразинамид

Со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии: В отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

Протионамид

Со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко – головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях - парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия. Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

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 (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы).

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

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Пиридоксин

Аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавления в конечностях - симптом "чулок" и "перчаток", редко - кожная сыпь, зуд кожи.

Передозировка

Ломефлоксацин - *Лечение:* индукция рвоты или промывание желудка, адекватная гидратация, симптоматическая терапия. Гемо- и перитонеальный диализ при передозировке малоэффективны (выводится менее 3%).

Пиразинамид - Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны центральной нервной.

Лечение: симптоматическое

Протионамид – Симптомы: тошнота, рвота. Металлический привкус во рту; промыть желудок. Специфических антидотов нет.

Этамбутол - Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ломефлоксацин совместно с изониазидом, этамбутолом и, особенно, пиразинамидом значительно повышает антимикробную активность в отношении чувствительных и особенно устойчивых микобактерий туберкулеза. Совместное применение препарата с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина; с рифампицином приводит к снижению антимикробной активности этой комбинации в отношении микобактерий туберкулеза из-за существующего между ломефлоксацином и рифампицином антагонизма на микробном уровне. Сукральфат и антацидные средства, содержащие ионы магния или алюминия, формируют хелатообразующие комплексы с ломефлоксацином. Интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч до или после приёма ломефлоксацина.

Протионамид в сочетании с ломефлоксацином значительно повышает антимикробную активность в отношении микобактерий туберкулеза. Антациды снижают всасываемость протионамида. Снижает эффективность гипотензивных лекарственных средств.

Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается риск развития гепатотоксических реакций.

Гидроксид алюминия снижает абсорбцию этамбутола. Приём этамбутола с аминогликозидами, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия препарата, а также усиливает антимикробную активность др. противотуберкулезных лекарственных средств.

Пиридоксин ослабляет действие леводопы при их совместном применении.

Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему. Пиридоксин не влияет на антимикробную активность препаратов, входящих в состав препарата Прстуб-5.

Особые указания

При циррозе печени не требуется коррекции режима дозирования (при условии нормальной функции почек).
В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного ультрафиолетового освещения (вечерний прием уменьшает риск реакции на ультрафиолетовое излучение). При первых признаках фотосенсибилизации, возникающей за счет входящего в состав ломефлоксацина (повышение чувствительности кожи, ожог, гиперемия, отек, появление волдырей, сыпи, зуда, дерматита) или аллергических реакций, проявлениях нейротоксичности (возбуждение, судороги, тремор, светобоязнь, спутанность сознания, токсические психозы, галлюцинации) терапию необходимо прекратить.
В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.
Необходимо ежемесячно контролировать функцию печени и почек, функцию органа зрения, картину периферической крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацию мочевой кислоты в крови.
У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии. При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха могут искажаться результаты. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг + 370 мг + 150 мг + 325 мг + 20 мг; 200 мг + 400 мг + 188 мг + 360 мг + 20 мг.
По 100, 500 или 1000 таблеток (для стационаров) 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.
Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку.

Срок годности
2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

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

Условия отпуска
Для стационаров.

Производитель
ОАО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск,
ул. Тухачевского 3, тел (3952) 550-355, тел./факс 550-325
Претензии и рекламации принимаются по адресу производителя.

Генеральный директор
ОАО «Фармасинтез» Ф.Ф. Мирошников

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАСИНТЕЗ г. ИРКУТСК

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
ЕГУ ЦИМЭЭМН