ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Протубутин®

Регистрационный номер:

Торговое название: Протубутин®

Международное непатентованное или группировочное название: Пиразинамид + Протионамид + Рифабутин + [Пиридоксин]

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: Каждая таблетка содержит:

Активное вещество:

Пиразинамид 600 мг

Протионамид 25 мг

Рифабутин 75 мг

Пиридоксина гидрохлорид 15 мг

Вспомогательные вещества. Ядро: лактозы моногидрат (сахар молочный), повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный, коллидон 25), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель), магния стеарат, магния гидросиликат (тальк), кремния диоксид коллоидный (аэросил), кроссповидон (коллидон CL), крахмал картофельный сорт «Экстра».

Оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза 15 (гипромелоза Е 15), пропиленгликоль, масло касторовое, магния гидросиликат (тальк), титана диоксид, краситель железа оксид красный.

Описание: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, красно – коричневого цвета. На поперечном разрезе таблетка фиолетового цвета с темно - фиолетовыми, белыми и желтыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулёзное средство

Код АТХ: J04AM

54341

Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика*:** Противотуберкулёзное комбинированное средство.

Пиразинамид. Противотуберкулёзный, антибактериальный препарат. Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии, хорошо проникает в очаги туберкулёзного поражения. Его активность не снижается в кислой среде казеозных масс, в связи, с чем назначается при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкуломах. В зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект.

Протионамид. Противотуберкулёзное средство, по химической структуре близок к этионамиду. Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии (включая атипичные), на вне - и внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки. Вторичная устойчивость развивается быстро.

Рифабутин. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, группы рифамицинов. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Оказывает бактерицидное действие. От 5 до 15% штаммов Mycobacterium tuberculosis, резистентных к рифампицину, чувствительны к рифабутину.

Пиридоксин. Играет важную роль в обмене веществ, необходим для нормального функционирования нервной системы. В фосфорилированной форме пиридоксин является коферментом большого числа ферментов, действующих на неокислительный обмен аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и др. аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина. Способствует нормализации липидного обмена.

***Фармакокинетика*:**

Пиразинамид. Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В плазме связывается с белками на 10-20 %. Максимальная концентрация (Cmax)

достигается через 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, при этом образуется промежуточный активный метаболит, обладающий микобактериостатической активностью. Период полувыведения из организма составляет 8-9 часов. Выводится почками: в неизмененном виде – 3 %, в виде пиразиноевой кислоты – 33 %, в виде других метаболитов – 36 %.

Протионамид. В желудочно-кишечном тракте всасывается быстро. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме отмечается через 2-3 часа после приема внутрь. Легко проникает в органы и ткани (туберкулёзные очаги, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спинномозговую жидкость при менингите). Метаболизируется в печени (один из метаболитов - сульфоксид, обладает туберкулостатической активностью). Выводится почками и с желчью (15-20 % в неизмененном виде).

Использование в комбинации рифабутина и протионамида обусловлено выраженным синергидным действием.

Рифабутин. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (Cmax) достигает примерно через 2-4 часа после приема внутрь. Концентрация рифабутина в плазме поддерживается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для M. tuberculosis до 30 ч с момента приема. Рифабутин хорошо проникает внутрь клеток различных органов и тканей, проникает через гематоэнцефалический барьер (концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 50 % концентрации в плазме). Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками в виде метаболитов (53%) и с желчью (30%). Период полувыведения составляет 35-40 ч.

Пиридоксин. Всасывается быстро на всем протяжении тонкой кишки. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов. 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 (T1/2) - 15-20 дней. Выводится почками, а также в ходе гемодиализа.

Показания

Туберкулёз (различные формы и локализации), в составе комплексной терапии. У больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза (с установленной чувствительностью к компонентам препарата). Хронический полирезистентный туберкулёз. В эмпирических режимах лечения остро прогрессирующего туберкулёза у впервые выявленных больных, с высоким риском лекарственной устойчивости в интенсивной фазе лечения. Туберкулёз, ассоциированный с ВИЧ инфекцией.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата и к рифампицину. Острый гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивно-язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, гиперурикемия, подагра, ишемическая болезнь сердца, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо -галактозная мальабсорбция, беременность, период лактации, детский возраст.

С осторожностью

Сахарный диабет, тяжелая печеночная/почечная недостаточность, гиперурикемия, подагра.

Способ применения и дозы

Взрослым внутрь, после еды по 3-4 таблетки в сутки однократно. При плохой переносимости допускается прием суточной дозы в 2-3 приема.

Побочное действие

Побочные эффекты при лечении препаратом Протубутин® плюс определяются входящими в его состав активными ингредиентами.

Пиразинамид.

Со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, боль в правом подреберье, 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.

54341

Со стороны органов кроветворения: 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.

Рифабутин.

Со стороны желудочно – кишечного тракта, печени: тошнота, рвота, изменение вкуса (дисгевзия), диарея, боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны скелетно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: лихорадка, сыпь, редко - эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок, увеит.

Пиридоксин.

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

Передозировка

Симптомы: отек легких, спутанность сознания, судороги, периферическая нейропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких, внутривенно – барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пиразинамид. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность. При одновременном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Протионамид. Совместим с изониазидом, пиразинамидом, циклосерином и другими противотуберкулезными препаратами. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.

Рифабутин. Ускоряет метаболизм лекарственных средств (индуцирует изоферменты CYP3A и тем самым может влиять на фармакокинетику) в печени, что может потребовать увеличение дозы лекарственных средств. Снижает концентрацию зидовудина в плазме. Маловероятно развитие клинически значимых взаимодействий с этамбутолом, теофиллином, сульфаниламидами, пиразинамидом, флуконазолом, залцитабином. Флуконазол и кларитромицин повышают концентрацию рифабутина в плазме. Между рифабутином и фторхинолонами существует антагонизм на микробном уровне.

Пиридоксин ослабляет действие леводопы при их совместном применении. Усиливает диуретический эффект диуретиков. Фармацевтически не совместим с витаминами тиамин и цианокобаламин. Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую

нервную систему. Пиридоксин не влияет на антимикробную активность противотуберкулёзных средств, входящих в состав препарата.

Особые указания

При длительном лечении необходимо 1 раз в месяц контролировать число лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и концентрацию мочевой кислоты в крови. У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Риск развития увеита повышается при комбинации с кларитромицином или приеме в высоких дозах. При развитии увеита показана консультация офтальмолога, временная отмена препарата. Может придавать красновато-оранжевый цвет моче, коже и секретируемым жидкостям, контактным линзам. Необходимо учитывать возможность перекрестной устойчивости и не назначать препарат при установленной резистентности к этионамиду. Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны, следует использовать другие средства контрацепции.

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 600 мг + 25 мг +75 мг + 15 мг.

По 100, 500 или 1000 таблеток (для стационаров) помещают в банку полимерную или банку из полипропилена с крышкой или с крышкой из полипропилена или полиэтилена высокого давления или банку из полиэтилентерефталата для лекарственных средств с крышкой винтовой или с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

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

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Для стационаров.

Название и адрес изготовителя:

ОАО «Фармасинтез»

Юридический адрес: Россия, 664007, г. Иркутск,
Красногвардейская дом 23, офис 3

Адрес производственной площадки: Россия, 664040, г. Иркутск ул. Тухачевского дом 3.

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

Генеральный директор
ОАО «Фармасинтез» О.В.Турчанинова

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

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА