ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ПРОТУБ-2

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: ПРОТУБ-2
МНН или группировочное название: Изониазид+Рифампицин+ [Пиридоксин]
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активные 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: целлюлоза микрокристаллическая, твин 80 (полисорбат 80), повидон - К25 (поливинилпирролидон среднемолекулярный, коллидон 25), кремния диоксид коллоидный (аэросил), карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолат крахмала, примогель), магния стеарат, магния гидросиликат (тальк).
Оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 15), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), масло касторовое, титана диоксид, магния гидросиликат (тальк), краситель железа оксид красный.
Описание:
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой красно-коричневого цвета. Таблетки, содержащие 100 мг изониазида, 150 мг рифампицина, 10 мг пиридоксина гидрохлорида и таблетки, содержащие 100 мг изониазида, 150 мг рифампицина, 20 мг пиридоксина гидрохлорида - круглой формы, двояковыпуклые. Таблетки, содержащие 300 мг изониазида, 450 мг рифампицина и 20 мг пиридоксина гидрохлорида - капсуловидные, с риской с одной стороны.
Фармакологическая группа: противотуберкулезное комбинированное средство.
Код АТХ: J04AM02
Фармакологическое действие
ПРОТУБ-2 содержит комбинацию двух противотуберкулезных препаратов и пиридоксина.
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

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 (TC_{max}) - 1-2 ч, максимальная концентрация препарата в крови (C_{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 ($T_{1/2}$) для "быстрых ацетиляторов" - 0.5-1.6 ч; для "медленных" - 2-5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6.7 ч. $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $T_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5.1 ч (900 мг). При повторных назначениях $T_{1/2}$ 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 C_{max} - 10 мкг/мл, а TC_{max} - 2-3 ч. Связь с белками плазмы - 84-91%.

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

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

Во время беременности и в период лактации не применяется.

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

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко - чрезмерная 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.

Связанное с рифампицином

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение уровня «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, гепатит.

Со стороны нервной системы: головная боль, нарушение координации движений, нарушение зрения, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек Квинке, бронхоспазм, лихорадка, крапивница, эозинофилия.

Прочие: артралгия; редко – лейкопения, нарушение менструального цикла, дисменорея, индукция порфирии, мышечная слабость, гиперурикемия, обострение подагры.

Связанное с пиридоксином

Аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавления в конечностях - симптом “чулок” и “перчаток”, редко - 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.
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).
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 парааминосалициловой 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.
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.

Форма выпуска
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг+150 мг+10 мг, 100 мг + 150 мг + 20 мг, 300 мг + 450 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 и недоступном для детей 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»

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

Ф.Ф. Мирошников

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0