ЛП-№(002457)-(РГ-RU) от 02.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протуб-4, 75 мг + 400 мг + 150 мг + 275 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: изониазид+пиразинамид+рифампицин+этамбутол.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг изониазида, 400 мг пиразинамида, 150 мг рифампицина и 275 мг этамбутола (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета с риской.

На поперечном разрезе видны два слоя: тонкая оболочка и ядро коричнево-красного цвета с темными и светлыми вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Протуб-4 показан для лечения начальной стадии туберкулеза легких.

Он показан также на начальных стадиях внелегочного туберкулеза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат дозируется по рифампицину, 10 мг/кг массы тела, но не более 4-х таблеток в сутки на один прием. При массе тела более 70 кг – не более 5 таблеток в сутки на один прием. Применяют препарат в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, такими как стрептомицин или канамицин. Применяют препарат с витамином B_6 не менее 30 мг в сутки. Общий курс лечения препаратом Протуб-4 от 2 до 4 месяцев.

Дети

Режим дозирования для детей от 13 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Способ применения

Внутрь. Препарат принимается натощак за 1 час до завтрака.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к изониазиду, пиразинамиду, рифампицину, этамбутолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациенты с нарушениями зрения (диабетической ретинопатией, поражением зрительного нерва, воспалительными заболеваниями глаз).

Эпилепсия и склонность к судорожным припадкам, в случае ранее перенесенного полиомиелита.

Нарушения функции печени и почек, подагра.

Желтуха, острый гепатит.

Тромбофлебит, выраженный атеросклероз.

Детский возраст до 13 лет.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы (галактозы), глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- при беременности и лактации,
- при психозе, пожилом возрасте.

Особые указания

Учитывая, что препарат оказывает побочные действия на зрение, перед началом лечения рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента, которое включает определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения и офтальмоскопию.

Следует учитывать, что побочное действие со стороны органа зрения в основном обратимо после прекращения приема препарата. В редких случаях восстановление может быть отсрочено на 1 год и более и может носить необратимый характер. Поэтому пациентам необходимо рекомендовать немедленно сообщать врачу о любом изменении остроты зрения.

Во время лечения препаратом Протуб-4 необходим контроль за состоянием функции почек, печени и крови.

При назначении Протуб-4 следует учитывать, что моча, фекалии, слюна и слезы могут окрашиваться в оранжевый цвет.

Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста, в связи с повышенным риском развития токсических явлений.

Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола.

Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование МАО и диаминооксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения концентрации мочевой кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Изониазид

Изониазид усиливает эффекты фенитоина, такие, как сонливость и атаксия. Преднизолон может существенно снижать концентрацию изониазида в плазме крови у медленных и быстрых ацетиляторов, но этот эффект более выражен у медленных ацетиляторов. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с предшествующими заболеваниями печени.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат) снижают всасывание рифампицина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид снижает эффективность пероральных гипогликемических препаратов, теофиллина, толазомида, витамина B_1 (усиливает его экскрецию); снижает содержание цинка в крови (увеличение его выведения).

Пиразинамид

Пиразинамид несколько снижает концентрацию изониазида в сыворотке крови, особенно у медленных ацетиляторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рифампицин

Рифампицин ускоряет метаболизм фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов и противогрибковых препаратов. Антациды, опиаты снижают биодоступность рифампицина. Снижает активность пероральных гипогликемических препаратов, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, мексилетина), глюкокортикостероидов, дапсона, гидантоинов (фенитоин), гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, эналаприла и циметидина. Известно, что рифампицин индуцирует некоторые изоферменты системы цитохром Р-450. Рифампицин снижает антимикробную активность ломефлоксацина (максаквин) и офлоксацина.

Этамбутол

Гидроксид алюминия нарушает абсорбцию этамбутола, и поэтому необходимо использовать альтернативные антациды.

При совместном применении с нейротоксическими средствами возможно усиление нейротоксического действия этамбутола.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты при лечении препаратом Протуб-4 определяются входящими в его состав активными ингредиентами.

Изониазид

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

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

Прочие: гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Пиразинамид

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, поражение печени и молниеносный гепатит, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы.

Со стороны центральной 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.

Рифампицин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит, псевдомембранозный колит, изжога, неприятные ощущения в эпигастрии, анорексия, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, эозинофилия, отёк Квинке, бронхоспазм, лихорадка.

Со стороны нервной системы: дезориентация, головная боль, атаксия, головокружение, спутанность сознания, зрительные расстройства.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, мышечная слабость, гиперурикемия, обострение подагры, боль в горле и болезненность языка, артралгия.

При нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва, возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность. У мужчин наблюдается токсическое поражение печени, которое обычно развивается в первые две недели после начала лечения.

Этамбутол

Самыми серьезными побочными эффектами этамбутола является ретробульбарный неврит, проявляющийся снижением остроты зрения, сужением поля зрения, центральной или периферической скотомой и нарушение цветового восприятия, особенно способности различать зеленый и красный цвета.

Другие побочные эффекты включают спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации, головную боль, головокружение, общее недомогание, желтуху или транзиторное нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, периферическую невропатию, а также такие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, как «металлический» привкус во рту, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе. Возможны гиперурикемия, обострение подагры, а также аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Отек легких, спутанность сознания, судороги, периферическая нейропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция лёгких, внутривенно барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J04AM06

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Протуб-4 представляет собой комбинированный препарат, содержащий фиксированные количества рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола.

Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Изониазид

Изониазид оказывает бактерицидное действие в основном на активно делящиеся клетки *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколовых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для *Mycobacterium tuberculosis* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляет 0.05–0.025 мг/л. Резистентность к изониазиду возникает медленно.

Пиразинамид

Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Предполагается, что для проявления бактерицидной активности этого препарата необходимо ферментативное превращение пиразинамида в активную форму — пиразиноевую кислоту.

Чувствительность различных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к пиразинамиду зависит от активности этого фермента, которую можно измерить *in vitro*, оценив тем самым чувствительность конкретного штамма. При кислых значениях pH, МИК пиразинамида *in vitro* составляет 20 мг/л. Пиразинамид не действует на атипичные микобактерии.

Рифампицин

Механизм действия рифампицина заключается в угнетении ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Рифампицин обладает бактерицидным действием как в отношении внутриклеточных, так и внеклеточных микроорганизмов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Этамбутол

Этамбутол — это бактериостатический препарат, который эффективен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, резистентных к другим противотуберкулезным препаратам. Этамбутол подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в нее миколовых кислот. Этамбутол активен практически против всех штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и *M.bovis*, а также против нетуберкулезных микобактерий (*M. kansasii*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Изониазид

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми максимальная концентрация изониазида в плазме достигает 4.75 мкг/мл через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2-6 часов. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования.

Экскретируется почками в первые 24 часа. Менее 10% принятой дозы экскретируется кишечником. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид, моноацетилгидразин и изоникотиновая кислота.

Пиразинамид

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми максимальная концентрация пиразинамида в плазме достигает 24.13 мкг/мл через 3 часа. Период полувыведения этого препарата составляет 10–24 часа, и он широко распределяется в организме, хорошо проникает в ткани и биологические жидкости, включая спинномозговую жидкость. Его концентрации в спинномозговой жидкости почти идентичны таковым в крови. В печени пиразинамид превращается в главный активный метаболит – пиразиноевую кислоту. Примерно 30–40% принятой дозы экскретируется почками в виде пиразиноевой кислоты и 3,4% в виде неизмененного пиразинамида.

Рифампицин

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми максимальная концентрация рифампицина в плазме достигает 7.84 мкг/мл. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, входящего в состав Протуб-4, снижается на 30%.

Максимальная концентрация рифампицина в плазме достигается через 2 ч. Рифампицин широко распределяется в организме, быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне – 20 % от плазменной. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

плода – 33% от концентрации в плазме матери) и в грудное молоко (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1% от терапевтической дозы препарата). Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет в среднем 3.35±0.66 ч. Рифампицин метаболизирует в печени до дезацетилрифампицина, этот метаболит активен. Рифампицин выводится из организма почками (до 30% принятой дозы).

Этамбутол

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми максимальная концентрация этамбутола в плазме достигает 3,45 мкг/мл через 2 часа. Далее концентрация снижается двухфазным образом: в начале период полувыведения составляет 4 ч и затем 10 ч. Примерно 50–70% принятой дозы экскретируется почками в неизмененном виде, а остальная часть - в виде альдегидных и карбоксильных метаболитов. Средний объем распределения составляет 3,89 л/кг. Около 10–40% препарата связывается с белками плазмы. Незначительная часть принятой дозы метаболизируется в печени. Метаболит экскретируется почками. У пациентов с нарушениями функции почек элиминация этамбутола замедляется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный (аэросил, марка А-300)

Повидон (поливинилпирролидон с.м., коллидон 25)

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия (примогель)

Желатин

Полисорбат 80 (твин 80)

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е5)

Гипромеллоза Е15 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е15)

Пропиленгликоль

Полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000)

Тальк

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Полисорбат 80 (твин 80)

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

По 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению (листков-вкладышей) помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2023 № 9852
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Протуб-4 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.