ЛП-N=(008430)-(РГ-RU) от 15.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протубвита, 100 мг + 400 мг + 150 мг + 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: изониазид+пиразинамид+рифампицин+[пиридоксин].

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг изониазида, 400 мг пиразинамида, 150 мг рифампицина и 15 мг пиридоксина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красно-коричневого цвета, капсуловидные с риской с одной стороны. На поперечном разрезе масса с красно-белыми вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых и детей от 12 лет и старше.

- Лечение всех форм туберкулеза, вызванных чувствительной к изониазиду, пиразинамиду, рифампицину *M.tuberculosis,* в составе комбинированной терапии. Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства по правилам применения антибактериальных препаратов.
- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы и длительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Дозы и длительность приема должны определяться согласно официальным действующим федеральным руководствам по туберкулезу.

Взрослые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат дозируется по рифампицину: 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью препарат противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

Протубвита оказывает гепатотоксическое действие, поэтому пациентам с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести назначается при строгом мониторинге «печеночных» ферментов и использовании гепатопротекторов (также см. раздел 4.4). Применение препарата Протубвита противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Дети

Дети в возрасте старше 12 лет

10–15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, за 30 минут до еды 1 раз в сутки, запивают водой (от 0,5 до 1 стакана). Рекомендуется принимать всю суточную дозу в 1 прием натощак.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к изониазиду, пиразинамиду, рифампицину, пиридоксину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Желтуха.
- Лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом.
- Заболевания печени в стадии обострения.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести.
- Почечная недостаточность.
- Детский возраст до 12 лет.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, возраст старше 35 лет, пожилой возраст, длительный прием других потенциально гепатотоксических лекарственных средств, отмена терапии изониазидом в анамнезе, периферическая нейропатия, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз, сахарный диабет, истощение, порфирия, психические заболевания в анамнезе, «медленные ацетиляторы», женский пол, судорожные припадки.

Особые указания

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с истощением, нарушениями функции печени и пациентам, принимающим другие потенциально гепатотоксические препараты.

Во время лечения препаратом пациенты должны воздерживаться от употребления алкоголя.

Пациенты, имеющие непереносимость этионамида, пиразинамида, никотиновой кислоты или других сходных по химической структуре веществ, могут иметь непереносимость в отношении изониазида.

В некоторых случаях во время лечения развивается фатальный лекарственный гепатит, который может возникнуть даже после нескольких месяцев окончания применения. Риск повышается с возрастом (наибольшая частота в возрастной группе 35-64 лет), особенно при ежедневном употреблении этанола. Поэтому у всех пациентов ежемесячно необходимо контролировать функцию печени, лицам старше 35 лет функцию печени дополнительно исследуют перед началом лечения. Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени, женский пол «медленные ацетиляторы», истощение, ВИЧ-инфекция, парентеральное применение любых лекарственных средств и послеродовый период; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще. При повышении активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз или повышении концентрации билирубина в крови, лечение изониазидом следует отменить. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о любых проявлениях поражения печени (необъяснимая анорексия, тошнота, рвота, потемнение мочи, желтуха, сыпь, парестезии кистей и стоп, слабость, утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье). В этих случаях препарат немедленно отменяют.

Пациентам, ранее перенесшим изониазидный гепатит, назначают альтернативные противотуберкулезные лекарственные средства. При необходимости возобновления терапии ее начинают после полного разрешения клинических и лабораторных признаков гепатита с последующим постоянным контролем функции печени. При любых признаках рецидива препарат немедленно отменяют.

В связи с разной скоростью метаболизма изониазида перед применением препарата целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию изониазида в крови и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

моче. При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах. К факторам риска развития периферического неврита при применении препарата относят: возраст старше 65 лет, сахарный диабет, беременность, алкоголизм, нарушение питания, сопутствующая противосудорожная терапия, ВИЧ-инфицированные.

Женщинам детородного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Следует учитывать, что рифампицин взаимодействует с контрастными препаратами, применяемыми при холецистографии. Под его влиянием могут искажаться результаты рентгенологических исследований. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы. В случае развития гриппоподобного синдрома (вызванного рифампицином), осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, получающих препарат по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В случае, если отмечены указанные выше серьезные осложнения, препарат отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение глюкокортикостероидов. Одновременное употребление алкоголя способствует усилению гепатотоксических реакций.

При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентраций фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови. Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением ионом меди могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет. Лабораторные показатели аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений. При тяжелом поражении печени пиридоксин в высоких дозах может вызвать ухудшение ее функции. При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха пиридоксин может искажать результаты.

Перед началом лечения следует провести офтальмологический контроль: обследование глазного дна, полей зрения, остроты зрения и цветоощущения. В процессе лечения необходимо периодически проводить офтальмологические исследования, принимая во внимание возможность развития неврита зрительного нерва. Возникновение нарушений со стороны зрения зависит от продолжительности лечения и существующих заболеваний глазного яблока. В случае их появления лечение препаратом следует прекратить. Изменения зрения обычно обратимы, после прекращения лечения исчезают через

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

несколько недель, в некоторых случаях через несколько месяцев. В исключительных случаях изменения в глазном яблоке необратимы из-за атрофии зрительного нерва.

На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Изониазид

Одновременный прием изониазида с определенными лекарственными препаратами может привести к усилению или ослаблению эффекта.

Изониазид ингибирует изоферменты CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 и CYP3A системы цитохрома P450 печени, что может привести к замедлению выведения лекарственных препаратов, метаболизирующихся этими ферментами.

Введение других лекарственных препаратов может влиять на метаболизм изониазида.

У «медленных ацетиляторов» и у пациентов, одновременно применяющих аминосалициловую кислоту, тканевые концентрации изониазида могут быть повышены и увеличена частота побочных эффектов.

Возможные взаимодействия представлены ниже:

Действующее вещество	**Вид взаимодействия**	**Клиническое последствие**
Альфа-1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в крови	Мониторинг гемодинамики в начале терапии
Дисульфирам	Повышение активности дофамина из-за ингибирования метаболизма дофамина изониазидом и дисульфирамом	Необходим мониторинг неврологических изменений (таких как головокружение, атаксия, перепады настроения или изменения поведения), в этом случае терапию следует отменить или уменьшить дозу дисульфирама.
Анальгетики		
Ацетилсалициловая кислота	Возможно ослабление эффекта изониазида	Совместное применение не рекомендуется
Опиоиды (такие как морфин, фентанил, алфентанил, бупренорфин, метадон, кодеин)	Изониазид замедляет метаболизм опиоидов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы опиоидов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Парацетамол	Изониазид усиливает гепатотоксичность парацетамола	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг функции печени
Анестетики		
Изофлуран Энфлуран	Изониазид может увеличивать образование потенциально нефротоксического неорганического фтора как метаболита изофлурана и энфлурана (особенно у «быстрых ацетиляторов»), усиление нефротоксичности	Контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после хирургического вмешательства
Общие анестетики	Возможно усиление гепатотоксичности изониазида	Мониторинг функции печени
Антиастматические средства		
Теофиллин	Изониазид замедляет метаболизм теофиллина	Контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови, в частности после прекращения применения изониазида, коррекция дозы теофиллина
Антибиотики		
Циклосерин / Теризидон	Усиление токсичности в отношении ЦНС циклосерина/теризидона	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС, при необходимости коррекция дозы циклосерина/теризидона
Рифампицин	Усиление гепатотоксичности изониазида и рифампицина	Мониторинг функции печени
Этионамид / Протионамид	Усиление токсичности в отношении ЦНС изониазида и этионамида / протионамида	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС
Противогрибковые средства		
Итраконазол	Снижение концентрации итраконазола в крови	Неэффективность лечения, совместное применение не рекомендуется
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола в крови	Необходим мониторинг эффективности кетоконазола, при необходимости – коррекция дозы кетоконазола
Антихолинергические средства		
Атропин	Усиление токсичности атропина	Совместное применение не рекомендуется
Дарифенацин	Изониазид может замедлять выведение дарифенацина	Возможно усиление эффекта дарифенацина, при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		необходимости коррекция дозы дарифенацина
Антидепрессанты		
Циталопрам	Изониазид может замедлять выведение циталопрама	Усиление кардиотоксичности, при необходимости – коррекция дозы циталопрама; гипокалиемия и гипомагниемия должны быть скорректированы до начала лечения и регулярно контролироваться
Гипогликемические средства		
Инсулин и производные/ Ингибиторы альфа-глюкозидазы/ Производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глиниды, инкретиномиметики, ингибиторы ДПП4	Нарушение эффекта гипогликемических препаратов	Мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности гипогликемических препаратов, при необходимости коррекция дозы
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин	Изониазид замедляет метаболизм карбамазепина, возможно усиление гепатотоксичности	Необходим клинический мониторинг, контроль концентрации карбамазепина и функции печени, при необходимости коррекция дозы карбамазепина
Фенитоин	Изониазид замедляет метаболизм фенитоина	Необходим мониторинг побочных эффектов, определение концентрации гидантоина в крови, при необходимости коррекция дозы фенитоина, рекомендуется контроль концентрации фенитоина после отмены изониазида
Примидон	Изониазид замедляет метаболизм примидона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы примидона
Вальпроевая кислота	Токсичность изониазида и вальпроевой кислоты может быть усилена путем взаимного взаимодействия	Необходим мониторинг побочных эффектов, особенно в начале и в конце терапии, при необходимости коррекция дозы вальпроевой кислоты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Этосуксимид	Изониазид замедляет метаболизм этосуксимида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы этосуксимида
Антикоагулянты		
Варфарин и другие кумарины/ Производные индандиона	Изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышение склонности к кровотечению	При одновременном применении контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии изониазидом, при необходимости коррекция дозы антикоагулянтов
Противопаркинсонические средства		
Леводопа	Уменьшение AUC (площади под фармакокинетической кривой) леводопы, увеличение риска периферической нейропатии за счет леводопы и изониазида	Потеря эффективности леводопы, двигательное беспокойство, тремор, общее ухудшение симптомов паркинсонизма; при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Противопротозойные		
Хлорохин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет хлорохина и изониазида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Галофантрин	Снижение метаболизма галофантрина, повышение концентрации галофантрина в плазме	Необходим мониторинг побочных эффектов со стороны сердца, мониторинг ЭКГ до, во время и после окончания терапии
Бета-адреноблокаторы		
Пропранолол	Пропранолол может снижать плазменный клиренс изониазида	Возможно небольшое повышение концентрации изониазида в плазме крови, клиническая значимость, вероятно, низкая
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации маравирока	При необходимости коррекция дозы маравирока
Глюкокортикостероиды		
Будесонид	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации будесонида	Возможно усиление эффекта будесонида при длительной терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Преднизолон	Преднизолон может снижать плазменные концентрации изониазида	Возможно снижение эффекта изониазида, при необходимости требуется коррекция дозы изониазида
Антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов		
Алосетрон	Повышение концентрации алосетрона в плазме	Совместное применение не рекомендуется
Иммуномодуляторы		
Вакцина БЦЖ	Потеря эффекта вакцины (включая применение в терапии рака мочевого пузыря)	Совместное применение не рекомендуется
Интерферон бета-1а	Усиление гепатотоксичности изониазида и интерферона бета-1а	Необходим мониторинг функции печени, если АЛТ в 5 раз > нормы, рекомендуется снижение дозы интерферона бета-1а, которая снова может быть увеличена после нормализации АЛТ
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	Изониазид может влиять на концентрацию циклоспорина в плазме крови	Мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови, при необходимости коррекция дозы циклоспорина
Лефлуномид / Терифлуномид	Повышение риска гепатотоксичности за счет изониазида и лефлуномида / терифлуномида	Повышенный риск гепатотоксичности, активность «печеночных» ферментов и концентрацию билирубина следует измерять до начала терапии лефлуномидом/ терифлуномидом, затем ежемесячно в течение первых 6 месяцев терапии, а затем через каждые 6-8 месяцев. Пациенты с печеночной недостаточностью или повышенной активностью трансаминаз (АЛТ в 2 раза > нормы) не должны принимать лефлуномид / терифлуномид. При АЛТ в 3 раза > нормы необходимо отменить терапию и вывести активный метаболит лефлуномида с помощью колестирамина или активированного угля,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		еженедельный контроль, при необходимости повторить прием адсорбентов
Талидомид	Риск периферической нейропатии за счет талидомида и изониазида	Ежемесячный мониторинг побочных эффектов в первые 3 месяца лечения, электрофизиологические тесты до и после 6 месяцев лечения, возможна отмена терапии при появлении признаков нейропатии
Гиполипидемические средства		
Флувастатин Симвастатин Правастатин Аторвастатин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида и флувастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина	При признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Ингибиторы МАО		
Транилципромин Моклобемид	Изониазид снижает метаболизм транилципромина и моклобемида (клинически значимо только у «медленных ацетиляторов»)	Возможно повышение эффективности транициллпромина и моклобемида у «медленных ацетиляторов», мониторинг побочных эффектов
Миорелаксанты		
Тизанидин	Изониазид может замедлять метаболизм тизанидина, повышение концентрации тизанидина в плазме	Совместное применение не рекомендуется, усиление кардиотоксичности и токсичности в отношении ЦНС, усиление эффекта тизанидина
Хлорзоксазон	Снижение клиренса, повышение концентрации в плазме, и увеличение AUC (около 125%) хлорзоксазона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы хлорзоксазона
Нейролептики		
Галоперидол	Изониазид может замедлять метаболизм галоперидола	Необходим мониторинг неврологического статуса, при необходимости коррекция дозы галоперидола
Пимозид	Изониазид может замедлять метаболизм пимозида, повышение концентрации пимозида в плазме	Совместное применение не рекомендуется, тяжелые побочные эффекты со стороны сердца
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эфавиренз	Повышение риска гепатотоксичности за счет эфавиренза и изониазида	Необходимо тестирование функции печени до и во время лечения
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин Ставудин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида, диданозина и ставудина	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить или снизить дозы изониазида, диданозина или ставудина
Залцитабин	Повышение клиренса изониазида в 2 раза	Необходим мониторинг эффективности изониазида
Антагонисты опиоидных рецепторов		
Налтрексон	Повышение риска гепатотоксичности за счет налтрексона и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо тестирование функции печени
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Рофлумиласт	Изониазид может увеличивать биодоступность рофлумиласта и N- оксида рофлумиласта	Возможно повышение эффективности рофлумиласта
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM)		
Торемифен	Изониазид может увеличивать концентрацию торемифена в плазме	Регулярное измерение электролитов, общий анализ крови, проверка функции печени
Спазмолитики		
Толтеродин	Изониазид может увеличивать концентрации толтеродина в плазме	При необходимости снижение дозы толтеродина при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4, такими как изониазид (1 мг толтеродина 2 раза в день), необходим клинический мониторинг
Симпатомиметики		
Адреналин, Норадреналин		Усиление побочных эффектов
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		
Клопидогрел	Изониазид уменьшает биоактивацию путем ингибирования CYP2C19 и тем самым снижает эффект клопидогрела	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг эффективности клопидогрела
Транквилизаторы		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Бензодиазепины (такие как диазепам, мидазолам, триазолам)	Изониазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы бензодиазепинов
Витамины		
Витамин B6	Изониазид усиливает выведение пиридоксина	Рекомендуется профилактическое введение пиридоксина во время терапии изониазидом
Витамин D	Изониазид снижает плазменную концентрацию витамина D	В случае приема препаратов, содержащих витамин D, необходим контроль сывороточной концентрации кальция, сывороточной концентрации фосфатов, а также функции почек, при необходимости коррекция дозы витамина D
Никотиновая кислота	Изониазид снижает концентрацию никотиновой кислоты (ингибирования включения никотиновой кислоты в никотинамидадениндинуклеотид)	Нет
Цитостатики		
Бендамустин	Изониазид увеличивает концентрацию бендамустина в плазме	Эффект бендамустина следует тщательно контролировать на наличие признаков токсичности, таких как лейкопения, инфекции, тромбоцитопения, кровотечение, анемия и нейтропения, при необходимости коррекция дозы бендамустина
Клофарабин	Усиление гепатотоксичности клофарабина и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходим мониторинг функции печени
Гефитиниб	Изониазид может замедлять метаболизм гефитиниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы гефитиниба
Метотрексат	Усиление гепатотоксичности метотрексата и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо контролировать показатели функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пазопаниб	Изониазид может замедлять метаболизм пазопаниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, измерение электролитов, ЭКГ, тесты функции печени, до и во время лечения, при необходимости коррекция дозы пазопаниба
Тиогуанин	Усиление гепатотоксичности тиогуанина и изониазида	Тестирование функции печени
Антациды		
Антациды (особенно алюминийсодержащие)	Снижение абсорбции и концентрации изониазида в крови	Следует избегать совместного применения, антациды следует принимать не ранее, чем через 1 час после приема изониазида
Другие		
Хенодезоксихолевая кислота	Метаболизм (ацетилирование) и экскреция изониазида могут быть увеличены	Совместное применение не рекомендуется

Взаимодействие с пищей и напитками

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Всасывание изониазида ухудшается после приема пищи, особенно углеводов.

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скипджека), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Влияние на лабораторные показатели

Изониазид может привести к ложноположительным результатам определения глюкозы крови с использованием медного реактива; на ферментативные тесты определения глюкозы не влияет.

Пиразинамид

Повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение.

Усиливает гепатотоксичность изониазида.

Вероятность развития гепатотоксического действия пиразинамида увеличивается при совместном применении с рифампицином.

Необходим мониторинг функции печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При одновременном применении пиразинамида с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций.

Пиразинамид усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Пиразинамид может повышать концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и снижать эффективность препаратов для лечения подагры, таких как аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфинпиразон.

При одновременном применении с пиразинамидом концентрации в крови и эффективность циклоспорина могут снижаться.

Рифампицин

Рифампицин вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р450, ускоряя метаболизм лекарственных средств, и соответственно снижает активность непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных препаратов, сердечных гликозидов (дигоксин и др.), антиаритмических лекарственных препаратов (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид, пропафенон), глюкокортикостероидов, дапсона, гидаитоинов (фенитоин), карбамазепина, буспирона, барбитуратов (фенобарбитал, гексобарбитал и др.), некоторых трициклических антидепрессантов (нортриптилин), противовирусных препаратов (в т.ч. нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ): зидовудин, ставудин и др.); (в т.ч. ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ): невирапин, делавирдин и др.), бензодиазепинов (диазепам и др.), теофиллина, хлорамфеникола, нейролептиков (галоперидол и др.), противогрибковых препаратов (итраконазол, тербинафин и др.), циклоспорина, азатиоприна, бета-адреноблокаторов (пропранолол и др.), блокаторов «медленных» кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем), гиполипидемических препаратов (симвастатин и др.), антималярийных препаратов (мефлохин и др.), цитостатиков (тамоксифен и др.), ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб и др.), лозартана, эналаприла, циметидина, тироксина, половых гормонов. Следует избегать совместного применения с ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, нелфинавир, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, саквинавир и типранавир, ампренавир, лопинавир). Рифампицин ускоряет метаболизм эстрогенов и гестагенов (уменьшается эффект пероральных контрацептивов).

При одновременном применении рифампицина (600 мг/сутки), ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (1000 мг), возможно развитие тяжелой гепатотоксичности. При совместном применении рифампицин значительно уменьшает плазменные концентрации атазанавира, дарунавира, фосампренавира, саквинавира и типранавира, ампренавира,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

индинавира, лопинавира, нелфинавира, что может привести к снижению противовирусной активности.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при применении одного рифампицина у больных с предшествующим заболеванием печени. Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм) увеличивает концентрацию рифампицина в крови.

Пиридоксин

Усиливает действие диуретиков; ослабляет фармакологические эффекты леводопы. Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина. Пиридоксин сочетается с сердечными гликозидами (способствует повышению сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой, калия и магния аспарагинатом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Беременность

Применение препарата противопоказано при беременности

Лактация

Применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

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

Препарат может вызывать у некоторых пациентов головную боль и снижение остроты зрения, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, поэтому требуется соблюдать осторожность при управлении транспортом и работе с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Изониазид

Связанные с изониазидом нежелательные явления, в основном, зависят от возраста и дозы и более выражены у «медленных ацетиляторов».

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении изониазида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин-дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – экзантема (в том числе угревидная, особенно у молодых пациентов), эксфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона, фотосенсибилизация, лихорадка, астма, миалгия и артралгия, анафилактические реакции, анафилактический шок, системная красная волчанка, волчаночноподобный синдром, лимфоаденопатия.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – в основном обратимые гиперфункция коры надпочечников (синдром Иценко-Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами/гинекомастией у мужчин).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гипогликемия; частота неизвестна – гипергликемия, метаболический ацидоз, пеллагра (дефицит никотиновой кислоты). Дефицит никотиновой кислоты может быть связан с вызываемым изониазидом дефицитом пиридоксина, который влияет на превращение триптофана в никотиновую кислоту.

Нарушения психики: частота неизвестна – психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, катотонические или параноидные), эйфория.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – периферическая полинейропатия с парестезией, сенсорные нарушения, головная боль, головокружение; частота неизвестна – судороги, сонливость, летаргия. Гиперрефлексия чаще возникает в дозах 10мг/кг массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – атрофия зрительного нерва; частота неизвестна – неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – глухота, шум в ушах, вертиго. О данных эффектах сообщалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Вертиго чаще возникает в дозах 10 мг/кг массы тела.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – аритмия, повышение или снижение артериального давления.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких.

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота); частота неизвестна – панкреатит (см. раздел 4.4), сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто – гепатит; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в том числе, с летальным исходом).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечный тремор; частота неизвестна – ревматический синдром, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – гломерулонефрит (в основном обратимый), дизурия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS – синдром).

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Пиразинамид

Нарушения со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, слабость, повышенная возбудимость, депрессии, в отдельных случаях галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Нарушение со стороны желудочного-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, эпигастральные боли, обострение пептической язвы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени (отсутствие аппетита, болезненность в правом подреберье, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны иммунной системы: кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гиперурикемия, обострение подагры.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, интерстициальный нефрит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гипертермия, акне, фотосенсибилизация, лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации сывороточного железа, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

Рифампицин

Инфекционные и паразитарные заболевания: псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопеническая пурпура (при интермиттирующей терапии), тромбоцитопения и лейкопения, эозинофилия, агранулоцитоз, острая гемолитическая анемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индукция порфирии.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка, волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны эндокринной системы: надпочечниковая недостаточность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперурикемия, обострение подагры.

Нарушение психики: дезориентация, психозы.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, атаксия, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: снижение остроты зрения, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, шок.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: дискомфорт в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, гипербилирубинемия, желтуха, гепатомегалия, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема (включая синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайела и васкулит).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миопатия, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: при применении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: дисменорея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: на фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет; может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: рифампицин влияет на результаты микробиологических методов определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке крови.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Пиридоксин

Гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавливания в конечностях (симптом «чулок» и «перчаток»), снижение лактации.

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

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы: заторможенность, смазанность речи, атаксия, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение печени, желтуха, периорбитальный отек или отечность лица, «синдром

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

красного человека» (красно-оранжевое окрашивание кожи, слизистых оболочек и склер), отек легких, летаргия, спутанность сознания, декомпенсированный ацидоз, судороги.

Лечение: симптоматическое, зондовое промывание желудка и энтеросорбция, форсированный диурез, противосудорожная терапия (диазепам), коррекция ацидоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J04AM05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Протубвита представляет собой четырехкомпонентный препарат, содержащий фиксированное количество изониазида, рифампицина, пиразинамида и пиридоксина гидрохлорида.

Изониазид

Изониазид – противотуберкулезное средство; действует бактериостатически. Является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки *Mycobacteruim tuberculosis*. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода. Изониазид также активен в отношении небольшого количества штаммов *Mycobacterium kansasii*.

Пиразинамид

Пиразинамид – противотуберкулезный препарат. Действует на внутриклеточно-расположенные *Mycobacterium tuberculosis*. В зависимости от концентрации и чувствительности может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие. По туберкулостатической активности более активен, чем аминосалициловая кислота, хотя уступает изониазиду, стрептомицину, рифампицину. Действует на *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к другим противотуберкулезным препаратам II ряда. Пиразинамид хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Его антибактериальная активность не снижается в кислой среде казеозных масс, в связи с чем его часто назначают при казеозном лимфадените, туберкуломе и казеозно-пневмонических процессах. В ходе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечения возможно развитие резистентности, вероятность развития которой снижает комбинирование с другими противотуберкулезными препаратами.

Рифампицин

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное средство I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium leprae*. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии рифампицином относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифампицинов) не развивается.

Пиридоксин

Пиридоксин действует как коэнзим, участвуя в биохимических реакциях, включая метаболизм аминокислот и гликогена, в синтезе нуклеиновых кислот, гемоглобина, сфингомиелина и других сфинголипидов, в синтезе медиатора серотонина, дофамина, норэфедрина и гамма-аминомасляной кислоты. Пиридоксин обладает антинейротоксическим действием. Применение пиридоксина уменьшает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Изониазид

Изониазид быстро всасывается после приема внутрь, однако при одновременном приеме препарата с пищей его абсорбция и биодоступность снижаются. После однократного приема внутрь 300 мг изониазида максимальные концентрации в плазме отмечаются через 1-2 часа. Максимальная концентрация после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3-7 мкг/мл.

Пиразинамид

Пиразинамид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После перорального приема дозы 500 мг, максимальная концентрация пиразинамида в плазме крови составляет 9-12 мкг/мл и достигается в течение 2 часов, через 8 часов и 24 часа концентрация составляет 7 мкг/мл и 2 мкг/мл соответственно.

Рифампицин

Абсорбция – быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг максимальная концентрация (Cmax) – 10 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (TCmax) – 2-3 часа.

Пиридоксин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Всасывается быстро на всем протяжении тонкой кишки, большее количество абсорбируется в тощей кишке.

Распределение

Изониазид

Связь с белками плазмы – до 10%. Изониазид хорошо проникает в различные ткани и жидкости организм, включая кости и спинномозговую жидкость.

Пиразинамид

Пиразинамид проникает в ткани и жидкие среды организма, в т.ч. в печень, легкие, почки, цереброспинальную жидкость. Связь с белками плазмы крови 10-20%.

Рифампицин

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).

Пиридоксин

Пиридоксаль-5-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 из плазмы – 15-20 дней.

Биотрансформация

Изониазид

Изониазид ацетилируется и гидролизуется в печени. Ацетилирование – это основной путь метаболизма изониазида. Скорость ацетилирования зависит от индивидуальных особенностей пациента. У людей с «медленным» ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Период полувыведения (T1/2) составляет 0,5-1,6 часа («быстрые ацетиляторы») или 2-5 часов («медленные ацетиляторы»). Метаболиты изониазида не обладают антимикробной активностью.

Пиразинамид

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – пиразиноевой кислоты, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения (T1/2) пиразинамида составляет 9-10 ч у пациентов, функция печени и почек которых не нарушены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рифампицин

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 первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятна также индукция и ферментов стенки кишечника. Период полувыведения (T1/2) после приема внутрь 300 г – 2,5 ч, 600 мг – 3-4 ч, 900 мг – 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и T1/2 после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

Пиридоксин

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксаминофосфат).

Элиминация

Изониазид

В течение 24 часов с мочой выводится 75-95% от введенной дозы в виде метаболитов (N-ацетилизониазид и др.). Часть изониазида выводится почками в неизмененном виде: до 12% при быстром ацетилировании и до 27% при медленном ацетилировании. Изониазид удаляется из крови во время гемодиализа; 5-ти часовой гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% изониазида.

Пиразинамид

Экскретируется преимущественно почками (3% – в неизмененном виде, 33% – в виде пиразиноевой кислоты и 36% – в виде других метаболитов). В течение 24 часов, около 70% пероральной дозы выводится почками. Выводится при гемодиализе.

Рифампицин

Выводится преимущественно, с желчью, 80% – в виде метаболита; почками – 20%. После приема 150-900 мг препарата количество рифампицина, выводящегося почками в неизменном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет 4-20%. У пациентов с нарушениями выделительной функции почек T1/2 удлиняется только в тех случаях, когда его дозы превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе.

Пиридоксин

Выводится почками, а также в ходе гемодиализа.

Почечная недостаточность

Изониазид

При выраженной почечной недостаточности у пациентов с медленным ацетилированием возможна кумуляция препарата.

Печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Изониазид

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью. При нарушении функции печени T1/2 изониазида удлиняется.

Рифампицин

У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение T1/2.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Твин 80 (полисорбат 80)

Повидон среднемолекулярный (коллидон 25)

Кремния диоксид коллоидный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Тальк

Оболочка

Гипромеллоза Е15

Пропиленгликоль

Масло касторовое

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 100, 500 или 1000 таблеток помещают в банку из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой из полипропилена или полиэтилена высокого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

От 1 до 150 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку (для стационаров).

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.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 183
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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