

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Протионамид-Эдвансд, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: протионамид.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг протионамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3., 4.4.), натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Протионамид-Эдвансд показан к применению у взрослых и детей от 3 до 18 лет. Лечение всех форм туберкулеза (как легочных, так и внелегочных) в составе комбинированной терапии при резистентности возбудителя к другим противотуберкулезным препаратам (I ряда) или их непереносимости и только при доказанной чувствительности микобактерий к протионамиду.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применяют в составе комбинированной терапии совместно с другими препаратами, активными в отношении микобактерий, при доказанной чувствительности возбудителя к протионамиду. Выбор режима терапии зависит от результатов теста чувствительности конкретного клинического штамма.

Режим дозирования

Продолжительность лечения зависит от выбранного режима терапии и может составлять от 9 месяцев до 2 лет.

Суточная доза делится на 2-3 приема в зависимости от индивидуальной переносимости; при амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы.

Взрослые

Протионамид применяют в дозе 15-20 мг/кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг.

Масса тела, кг	Суточная доза	
	Доза, мг	Количество таблеток
33-50	500	2
51-70	750	3
более 70	750-1000	3-4

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин и находящимся на гемодиализе) протионамид применяют в дозе от 250 до 500 мг в сутки в зависимости от массы тела. При наличии у пациента тяжелых нарушений функции почек необходимо проводить мониторинг концентрации протионамида в крови и, при необходимости, корректировать дозу.

Дети

Детям старше 3-х лет препарат применяют в суточной дозе 10-20 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг протионамида.

Способ применения

Внутрь, во время еды или незадолго до сна для того, чтобы смягчить побочные эффекты препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к протионамиду, этионамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острый гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- эрозивно-язвенный колит;
- острый гепатит;
- цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения;
- эпилепсия;
- психоз;
- хронический алкоголизм;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Сахарный диабет;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- депрессия;
- заболевания центральной нервной системы (ЦНС);
- кровохарканье;
- коагулопатия.

Особые указания

При проведении монотерапии резистентность к протионамиду развивается быстро. Протионамид применяется в составе комбинированной терапии и только при доказанной чувствительности к нему *Micobacterium tuberculosis*.

Перед началом лечения необходимо провести оценку функционального состояния печени, а затем необходим регулярный контроль активности «печеночных» трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы (каждые 2-4 недели во время приема протионамида). Если активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в пять раз с или без симптомов поражения печени, или в три раза с желтухой и/или симптомами гепатита, то прием протионамида и других потенциально гепатотоксических препаратов должен быть приостановлен до восстановления лабораторных показателей в пределах нормы. Повышенный риск гепатотоксичности был описан у пациентов с сахарным диабетом.

Следует избегать совместного применения протионамида и алкоголя из-за опасности возникновения состояний возбуждения ЦНС (связанных с усилением токсического эффекта алкоголя).

При комбинированном применении протионамида с изониазидом, теризидоном и циклосерином следует обратить особое внимание на возможность появления побочных симптомов со стороны психики. Для профилактики развития нейротоксических эффектов рекомендуется одновременное применение пиридоксина.

У пациентов с сахарным диабетом необходим контроль концентрации глюкозы в плазме крови не реже 1 раза в месяц.

Во время лечения протионамидом рекомендуется периодически мониторировать функцию щитовидной железы.

Так как [т.к.] протионамид может вызывать нарушение со стороны органов зрения, перед началом терапии и в процессе лечения необходим периодический осмотр офтальмолога.

При развитии тяжелой аллергической реакции применение протионамида необходимо прекратить.

Появление побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек может свидетельствовать о первых признаках пеллагроподобного синдрома. В этом случае прием препарата необходимо прекратить.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит 0,09 моль (или 2,3 мг) натрия на 250 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При комбинированной терапии туберкулеза необходимо обращать внимание на гепатотоксические свойства каждого препарата, включенного в терапию. Особенно это относится к комбинации протионамида с изониазидом, рифампицином и/или пиразинамидом. Увеличение гепатотоксического действия отмечено при одновременном приеме гормональных контрацептивов. При одновременном применении с изониазидом рекомендуется мониторинг на предмет развития полинейропатии.

Для уменьшения риска развития побочных эффектов препарат сочетают с применением витамина В₆.

В случае совместного применения протионамида и изониазида отмечено повышение концентрации протионамида в плазме крови. В этом случае суточную дозу протионамида необходимо уменьшить в 2 раза (максимальная суточная доза протионамида не должна превышать 500 мг).

Одновременный прием других противотуберкулезных препаратов, действующих на ЦНС, таких как изониазид, циклосерин или теризидон, может привести к усилению побочных эффектов со стороны ЦНС. Такой же эффект может оказать одновременный прием этанола. В период лечения протионамидом нельзя употреблять этанол.

В определенных случаях при приеме протионамида необходимо снизить дозу инсулина или пероральных гипогликемических препаратов.

Вследствие конкуренции протионамид замедляет метаболизм других лекарственных препаратов, например, изониазида или барбитуратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение протионамида при беременности противопоказано. Протионамид проникает через плацентарный барьер. Данных по применению протионамида в период беременности недостаточно. В исследованиях на животных показано наличие эмбриотоксических эффектов при применении протионамида.

Лактация

Противопоказано применение протионамида в период грудного вскармливания. Протионамид проникает в грудное молоко. На время лечения протионамидом грудное вскармливание следует прекратить.

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

Учитывая профиль побочных эффектов (головокружение, сонливость, рвота и другие) рекомендуется во время лечения воздерживаться от управления автомобилем, занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	Анемия, метгемоглобинемия, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия, тромбоцитопения.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	Кожная сыпь.
<i>Эндокринные нарушения:</i>	Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, аменорея, гипотиреоз, снижение потенции.
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	Пеллагроподобный синдром, анорексия.
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	Бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, головокружение, сонливость, головная боль, астения, периферическая полинейропатия, неврит зрительного нерва, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, психоз, судороги, попытки суицида, парестезия, атаксия, слабость.
<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>	Нечеткость зрительного восприятия, паралич глазных мышц и аккомодации, нарушение зрения, в том числе [т.ч.] диплопия.
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:</i>	Снижение слуха, шум в ушах.
<i>Нарушения со стороны сердца:</i>	Тахикардия, ортостатическая гипотензия.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>	Кровохарканье.
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	Потеря аппетита, изжога, боль в животе, чувство тяжести в желудке, диарея или запор, метеоризм, тошнота, рвота, сухость во рту или гиперсаливация, отек околоушных слюнных желез, «металлический» привкус во рту, стоматит, хейлит, глоссит.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	Нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, тяжелый гепатит с желтухой, печеночная недостаточность, желтуха.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	Фотодерматоз, акне, алопеция, трещины на коже.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	Артралгия, артрит, миалгия, плечевой синдром, проявляющийся альгодистрофией, миастения.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	Уролитиаз.

Сообщения 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

До настоящего времени случаев передозировки протионамидом не зарегистрировано. В случае передозировки возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение

Симптоматическое. Гемодиализ не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; производные тиокарбамида.

Код АТХ: J04AD01

Механизм действия

Блокирует синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза; обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты.

Фармакодинамические эффекты

Протионамид - противотуберкулезное средство II ряда, обладает противомикробным эффектом в отношении *Micobacterium tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. malmoeense*, *M. xenopi*), оказывает бактериостатическое действие, а в отношении пролиферирующих форм – главным образом бактерицидное действие.

Резистентность

Протионамид является структурным аналогом этионамида, и имеет, предположительно, одинаковый с этионамидом механизм развития резистентности. На молекулярном уровне резистентность к этионамиду возникает при мутации генов микобактерий, которые кодируют этионамид активирующий фермент и/или переносящий енол-ацильные группировки компонент протеинредуктазы (InhA) синтазы II жирных кислот. При проведении монотерапии резистентность развивается быстро и через 1-3 месяца достигает 80-100%. Отмечается полная перекрестная резистентность с этионамидом. Распространенность резистентности может изменяться в зависимости от региона и с течением времени, поэтому во всех случаях для обеспечения эффективности терапии для каждого пациента необходимо проведение теста индивидуальной чувствительности возбудителя к протионамиду. Применение в комбинации с другими противотуберкулезными средствами снижает вероятность развития резистентности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема протионамид быстро и практически полностью всасывается в

желудочно-кишечном тракте (90 %). После однократного приема 250 мг протионамида C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) составляет $811,1 \pm 380,6$ мкг/мл и достигается в среднем за 0,75 часа. AUC_{0-t} (площадь под кривой «концентрация-время») после приема 250 мг протионамида составляет $2182,2 \pm 744,2$ мкг*ч/мл. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность препарата.

Распределение

Проникает в здоровые и патологически измененные ткани (легочная ткань, в т.ч. инкапсулированные каверны, серозный и гнойный плевральный выпот, мокрота, спинномозговая жидкость при менингите, проникает через плацентарный барьер). Протионамид практически не связывается с белками плазмы крови, его активный метаболит - сульфоксид протионамида - лишь в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Протионамид превращается в сульфоксид протионамида, обладающий антибактериальной активностью. Период полувыведения протионамида и его метаболита составляет около 2 часов.

Элиминация

Протионамид и его метаболит выводятся главным образом почками, практически не удаляются при гемодиализе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра

Лудипресс (лактозы моногидрат)
Кроскармеллоза натрия
Кросповидон XL-10
Карбоксиметилкрахмал натрия
Повидон (К30)
Магния стеарат
Тальк

Состав оболочки

плёночное покрытие WINCOAT-18025P, желтый (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид, тальк, краситель хинолиновый желтый)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ, и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 или 1000 таблеток в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укупоренную пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20-23-19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20-23-19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Протионамид-Эдвансд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.