

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

Протионамид, 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. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

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

Препарат Протионамид показан к применению у взрослых и детей в возрасте 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.

Массе 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 *Mycobacterium 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 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 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 менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 250 мг, то есть, по сути, «не содержит 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 пипразинамидом. 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 скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте развития. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна — анемия, метгемоглобинемия, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна — кожная сыпь.

Эндокринные нарушения: частота неизвестна — гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, аменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна — пеллагроподобный синдром, анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна — 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.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна — нечеткость зрительного восприятия, паралич глазных мышц и аккомодации, нарушение зрения, в т.ч. диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: частота неизвестна — снижение слуха, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна — тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна — ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна — кровохарканье.

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна — 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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна — нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, тяжелый гепатит с желтухой, печеночная недостаточность, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна — фотодерматоз, акне, алоpecia, трещины на коже.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна — артралгия, артрит, миалгия, плечевой синдром, проявляющийся альгодистрофией, миастения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна — уролитиаз.

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»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Наиболее часто наблюдались диспепсические явления, которые купировались дробным назначением данного препарата и приемом его после пищи, а также назначением противорвотных препаратов.

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 *Mycobacterium tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. mageritensis*, *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 переносащий 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

Крахмал кукурузный
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактоза
Натрия бензоат
Кальция дигидрофосфат
Магния стеарат
Тальк
Карбоксиметилкрахмал натрия

Состав оболочки

Гипромеллоза
Диэтилфталат
Краситель оранжево-желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг
По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. фольги.

По 5, 10, 100 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

По 50 или 100 таблеток в герметичный, прозрачный полиэтиленовый пакет, пакет помещают во флакон из полистирола высокой плотности, запечатанный алюминиевой фольгой с логотипом производителя на английском языке, флакон закрывают пластмассовой крышкой.

Каждый флакон помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

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

Индия

Симпекс Фарма Pvt. Лтд.

Помещение № 302, Башня Ансаль, 3-й этаж, Неру Плейс, 38, Южный Дели, Нью-Дели, Дели, Индия, 110019.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ПАНБИО ФАРМ», Россия

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, оф. А303,

тел.: +7 (495) 225-57-87,

e-mail: info@panbio.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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