

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протубутин®
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
600 мг + 25 мг + 75 мг + 15 мг
Пиразинамид + Протионамид + Рифабутин + [Пиридоксин]
АО «Фармасинтез», Россия

Регистрационный номер: ЛСР-008176/10 от 17.08.2010

Торговое наименование: Протубутин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: пиразинамид + протионамид + рифабутин + [пиридоксин]

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку.

Действующие вещества:

Пиразинамид - 600 мг

Протионамид - 25 мг

Рифабутин - 75 мг

Пиридоксина гидрохлорид - 15 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 18,0 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемoleкулярный, коллидон 25) – 14,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 170,0 мг, крахмал прежелатинизированный – 4,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 40,0 мг, магния стеарат – 11,0 мг, магния гидросиликат (тальк) – 11,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил, марка А-300) – 12,0 мг, кросповидон (коллидон CL) – 5,0 мг, крахмал картофельный (EP) – 100,0 мг.

Пленочная оболочка:

гидроксипропилметилцеллюлоза 15 (гипромелоза Е 15) – 23,0 мг, пропиленгликоль – 2,3 мг, масло касторовое – 0,9 мг, магния гидросиликат (тальк) – 0,8 мг, титана диоксид – 1,0 мг, краситель железа оксид красный – 2,0 мг.

Описание: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, красно – коричневого цвета. На поперечном разрезе таблетка фиолетового цвета с темно - фиолетовыми, белыми и желтыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулезное средство

Код АТХ: J04AM

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Пиразинамид. Противотуберкулезный, антибактериальный препарат. Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии, хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Его активность не снижается в кислой среде казеозных масс, в связи, с чем назначается при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкуломах. В зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект.

Протионамид. Противотуберкулезное средство, по химической структуре близок к этионамиду. Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии (включая атипичные), на вне - и внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки. Вторичная устойчивость развивается быстро.

Рифабутин. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, группы рифамицинов. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Оказывает бактерицидное действие. От 5 до 15% штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, резистентных к рифампицину, чувствительны к рифабутину.

Пиридоксин. Играет важную роль в обмене веществ, необходим для нормального функционирования нервной системы. В фосфорилированной форме пиридоксин является коферментом большого числа ферментов, действующих на неокислительный обмен аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и др. аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина. Способствует нормализации липидного обмена.

Фармакокинетика:

Пиразинамид. Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В плазме связывается с белками на 10-20 %. Максимальная концентрация (С_{max}) достигается через 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, при этом образуется промежуточный активный метаболит, обладающий микобактериостатической активностью. Период полувыведения из организма составляет 8-9 часов. Выводится почками: в неизменном виде – 3 %, в виде пиразиноевой кислоты – 33 %, в виде других метаболитов – 36 %.

Протионамид. В желудочно-кишечном тракте всасывается быстро. Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме отмечается через 2-3 часа после приема внутрь. Легко проникает в органы и ткани (туберкулезные очаги, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спинномозговую жидкость при менингите). Метаболизируется в печени (один из метаболитов - сульфоксид, обладает туберкулостатической активностью). Выводится почками и с желчью (15-20 % в неизменном виде).

Использование в комбинации рифабутина и протионамида обусловлено выраженным синергидным действием.

Рифабутин. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (С_{max}) достигается примерно через 2-4 часа после приема внутрь. Концентрация рифабутина в плазме поддерживается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для *M. tuberculosis* до 30 ч с момента приема. Рифабутин хорошо проникает внутрь клеток различных органов и тканей, проникает через гематоэнцефалический барьер (концентрация в спинномозговой

жидкости составляет около 50 % концентрации в плазме). Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками в виде метаболитов (53%) и с желчью (30%). Период полувыведения составляет 35-40 ч.

Пиридоксин. Всасывается быстро на всем протяжении тонкой кишки. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов. 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 (T_{1/2}) - 15-20 дней. Выводится почками, а также в ходе гемодиализа.

Показания

Туберкулез (различные формы и локализации), в составе комплексной терапии. У больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (с установленной чувствительностью к компонентам препарата). Хронический полирезистентный туберкулез. В эмпирических режимах лечения остро прогрессирующего туберкулеза у впервые выявленных больных, с высоким риском лекарственной устойчивости в интенсивной фазе лечения. Туберкулез, ассоциированный с ВИЧ инфекцией.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата и к рифампицину. Острый гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивно-язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, гиперурикемия, подагра, ишемическая болезнь сердца, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность, период лактации, детский возраст.

С осторожностью

Сахарный диабет, тяжелая печеночная/почечная недостаточность, гиперурикемия, подагра.

Способ применения и дозы

Взрослым внутрь, после еды по 3-4 таблетки в сутки однократно. При плохой переносимости допускается прием суточной дозы в 2-3 приема.

Побочное действие

Побочные эффекты при лечении препаратом Протубутин[®] определяются входящими в его состав активными ингредиентами.

Пипразинамид.

Со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, боль в правом подреберье, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии, в отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения: 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.

Протионамид.

Со стороны пищеварительной системы - тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко - головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях - парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия. Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Рифабутин.

Со стороны желудочно-кишечного тракта, печени: тошнота, рвота, изменение вкуса (дисгевзия), диарея, боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны скелетно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: лихорадка, сыпь, редко - эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок, увеит.

Пиридоксин.

Аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавления конечностей - симптом "чулок" и "перчаток", редко - сыпь, зуд кожи.

Передозировка

Симптомы: отек легких, спутанность сознания, судороги, периферическая невропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких, внутривенно - барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пипразинамид. Пипразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию. При приеме рифампицина совместно с пипразинамидом повышается гепатотоксичность. При одновременном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Протионамид. Совместим с изониазидом, пипразинамидом, циклосерином и другими противотуберкулезными препаратами. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.

Рифабутин. Ускоряет метаболизм лекарственных средств (индуцирует изоферменты CYP3A и тем самым может влиять на фармакокинетику) в печени, что может потребовать увеличение дозы лекарственных средств. Снижает концентрацию зидовудина в плазме. Маловероятно развитие клинически значимых взаимодействий с этамбутолом, теофиллином, сульфаниламидами, пиразинамидом, флуконазолом, залцитабином. Флуконазол и кларитромицин повышают концентрацию рифабутина в плазме. Между рифабутином и фторхинолонами существует антагонизм на микробном уровне.

Пиридоксин ослабляет действие леводопы при их совместном применении. Усиливает диуретический эффект диуретиков. Фармацевтически не совместим с витаминами тиамин и цианокобаламин. Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему. Пиридоксин не влияет на антимикробную активность противотуберкулезных средств, входящих в состав препарата.

Особые указания

При длительном лечении необходимо 1 раз в месяц контролировать число лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и концентрацию мочевины в крови. У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Риск развития увеита повышается при комбинации с кларитромицином или приеме в высоких дозах. При развитии увеита показана консультация офтальмолога, временная отмена препарата. Может придавать красновато-оранжевый цвет моче, коже и секреторным жидкостям, контактным линзам. Необходимо учитывать возможность перекрестной устойчивости и не назначать препарат при установленной резистентности к этионамиду. Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны, следует использовать другие средства контрацепции.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 600 мг + 25 мг + 75 мг + 15 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 100, 500 или 1000 таблеток (для стационаров) помещают в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Для стационаров.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

АО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com