

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Протуб®-3

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

75 мг + 400 мг + 150 мг, 150 мг + 750 мг + 225 мг, 300 мг + 1000 мг + 450 мг
АО «Фармасинтез», Россия

Регистрационный номер: ЛСР-003520/09 от 13.05.2009

Торговое наименование: Протуб®-3

Международное непатентованное или группировочное наименование:

изониазид+пиразинамид+рифампицин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Описание: капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с риской на одной стороне; на поперечном разрезе ядро с красно - белыми вкраплениями.

Состав:

Действующие вещества:

Изониазид 75 мг 150 мг 300 мг

Пиразинамид 400 мг 750 мг 1000 мг

Рифампицин 150 мг 225 мг 450 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: целлюлоза микрокристаллическая 15,17 мг/32,03 мг/52,02 мг, полисорбат-80 (твин-80) 3,77 мг/6,08 мг/11,60 мг, повидон (коллоидон 25) 5,02 мг/8,51 мг/16,60 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 4,08 мг/9,32 мг/13,30 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолят крахмала, примогель) 17,06 мг/40,55 мг/68,80 мг, магния стеарат 1,5 мг/3,14 мг/5,80 мг, тальк 1,5 мг/3,14 мг/5,80 мг, желатин 6,90 мг/17,23 мг/16,08 мг

Пленочная оболочка: гипромеллоза Е15 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е15) 11,5 мг/20,14 мг/34,53 мг, гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза Е5) 0,68 мг/1,18 мг/2,03 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 2,18 мг/3,81 мг/6,53 мг, титана диоксид 0,87 мг/1,53 мг/2,61 мг, тальк 2,03 мг/3,55 мг/6,09 мг, железа оксид желтый 0,29 мг/0,51 мг/0,87 мг, железа оксид красный 0,87 мг/1,52 мг/2,61 мг, полисорбат-80 (твин-80) 0,58 мг/1,02 мг/1,74 мг, пропиленгликоль 1,00 мг/1,74 мг/2,99 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противотуберкулезное средство

Код АТХ: J04AM05

Фармакологическое действие

Протуб®-3 содержит комбинацию трех противотуберкулезных препаратов.

Изониазид оказывает бактерицидное действие на активно делящиеся клетки *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколиевых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для микобактерий туберкулеза минимальная подавляющая концентрация препарата составляет 0,025-0,05 мг/л. Изониазид обладает умеренным действием на медленно- и быстрорастущие атипичные микобактерии.

Пиразинамид. Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях рН. Хорошо проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулемах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиновую кислоту. При кислых значениях рН минимальная подавляющая концентрация пиразинамида *in vitro* составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Рифампицин - антибиотик широкого спектра действия, ингибирует синтез ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Обладает высокой активностью в отношении микобактерий, включая *Mycobacterium tuberculosis*, и некоторых грамположительных возбудителей. Активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов ниже. Для него не характерна перекрестная резистентность по отношению к другим антибиотикам и химиотерапевтическим средствам.

Фармакокинетика

Изониазид. Прием изониазида внутрь совместно с препаратами, входящими в состав Протуб-3, не влияет на скорость его всасывания из желудочно-кишечного тракта. Изониазид быстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект "первого прохождения" через печень. Время достижения максимальной концентрации препарата в крови ($T_{C_{max}}$) - 1-2 ч, максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) после приема внутрь однократной дозы 300 мг - 3-7 мкг/мл. Связь с белками незначительная - до 10%. Объем распределения - 0.57-0.76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома P450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с "медленным" ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2E1 в печени. Период полувыведения из крови ($T_{1/2}$) для "быстрых ацетилаторов" -0.5-1.6 ч; для "медленных" - 2-5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6.7 ч. $T_{1/2}$ для детей в возрасте от 1.5 до 15 лет - 2.3-4.9 ч, а у новорожденных - 7.8-19.8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель $T_{1/2}$ значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $T_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5.1 ч (900 мг). При повторных назначениях $T_{1/2}$ укорачивается до 2-3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов - N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у "быстрых ацетилаторов" содержание N-ацетилизониазида составляет 93%, а у "медленных" - не более 63%. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Пиразинамид. После приема внутрь быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы - 10-20%. Время достижения максимальной концентрации препарата в крови $T_{C_{max}}$ - 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы.

Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит - пиразиноевая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит - 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения из крови $T_{1/2}$ - 8-9 ч.

Выводится почками: в неизменном виде - 3%, в виде пиразиноевой кислоты - 33%, в виде других метаболитов - 36%. Удаляется при гемодиализе.

Рифампицин. Абсорбция - быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг максимальная концентрация препарата в крови C_{max} - 10 мкг/мл, а $T_{C_{max}}$ - 2-3 ч. 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).

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита - 25-O-деацетилрифампицина. Является аутоиндуктором - ускоряет свой метаболизм в печени, в результате чего системный клиренс - 6 л/ч после приема первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятно также индукция и ферментов стенки кишечника.

$T_{1/2}$ после приема внутрь 300 мг - 2.5 ч, 600 мг - 3-4 ч, 900 мг - 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и $T_{1/2}$ после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

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 $T_{1/2}$ удлиняется только в тех случаях, когда дозы рифампицина превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение $T_{1/2}$.

Показания к применению

- Туберкулез легких и внелегочный туберкулез – интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулез без распада) и фаза долечивания.
- Лепра.
- Профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом; при выраженной туберкулиновой чувствительности; при нарастании чувствительности к туберкулину; при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст (до 3 лет), беременность и период лактации, желтуха, заболевания почек со снижением выделительной функции, заболевания печени (различного генеза) в стадии обострения, легочно-сердечная недостаточность II-III ст., гиперурикемия, подагра, пурпура.

С осторожностью

Заболевания печени, почек, сахарный диабет, хронический алкоголизм, у пожилых и ослабленных больных.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1-2 ч до еды в один прием.

При массе тела больного менее 40 кг по 1 таблетке препарата «Протуб-3» с дозой активных компонентов 150 мг + 750 мг + 225 мг.

При массе тела больного от 40 до 50 кг по 1 таблетке препарата «Протуб-3» с дозой активных компонентов 300 мг + 1000 мг + 450 мг.

При массе тела больного от 50 кг до 64 кг по 4 таблетки препарата «Протуб-3» с дозой активных компонентов 75 мг + 400 мг + 150 мг.

При массе тела больного более 65 кг по 2 таблетки препарата «Протуб-3» с дозой активных компонентов 150 мг + 750 мг + 225 мг.

Детям 10-15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут. Курс лечения - 2 мес, с дальнейшим приемом комбинаций изониазида и рифампицина или изониазида и этамбутола.

Побочное действие

Изониазид. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, головокружение, редко - чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

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

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

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

Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Пиразинамид. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны ЦНС: головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия. *Со стороны мочевыделительной системы:* дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

Рифампицин. *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея, повышение уровня «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, гепатит.

Со стороны ЦНС: головная боль, нарушение координации движений, нарушение зрения, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек Квинке, бронхоспазм, лихорадка, крапивница, эозинофилия.

Прочие: артралгия; редко – лейкопения, нарушение менструального цикла, дисменорея, индукция порфирии, мышечная слабость, гиперурикемия, обострение подагры.

Передозировка

Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины: пиридоксин, тиамин, глутаминовая кислота, никотинамид; массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м пиридоксина гидрохлорид - 200-250 мг, в/м 25% раствор магния сульфата - 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, тиоктовая кислота, цианкобаламин).

Пиразинамид. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Лечение: симптоматическое.

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Изониазид. При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома P450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболизм теofilлина, что может привести к повышению его концентрации в крови. Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила. Циклосерин и дисульфирам усиливает неблагоприятные центральные эффекты изониазида. Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными лекарственными средствами из-за опасности усиления побочного действия.

Усиливает действие производных кумарина и индандиола, бензодиазепинов, карбамазепина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома P450.

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацелированием изониазида).

Пиразинамид. Совместим с другими противотуберкулезными лекарственными средствами: при хронических деструктивных формах пиразинамид рекомендуется сочетать с рифампицином или этамбутолом (лучше переносимость, чем при сочетании с рифампицином, но слабее эффект).

Вероятность развития гепатотоксического действия увеличивается при совместном применении с рифампицином.

При одновременном применении с ЛС, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Рифампицин. Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных средств, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических лекарственных средств (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), глюкокортикостероидов, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теofilлина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм). Антациды, опиаты, антихолинергические лекарственные средства и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина. Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени. Препараты парааминосалициловой кислоты, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует назначать не ранее чем через 4 часа после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Особые указания

Перед началом лечения и каждые 2-4 недели определяют активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). При повышении их активности препарат отменяют. Возобновляют лечение после нормализации показателей.

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкой гиперурикемии и обострения подагрического артрита лечение отменяют. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианкобаламина в сыворотке крови. В период лечения не следует применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). При длительном

приеме проводят контроль функции печени, почек, картины периферической крови и осмотр офтальмолога. Запрещается употребление этанола.

В процессе лечения рекомендуется дополнительный прием эргокальциферола для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора. При назначении в последние недели беременности возможно послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного (лечение: филохинон). Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг+400 мг+150 мг; 150 мг + 750 мг + 225 мг; 300 мг + 1000 мг + 450 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: Россия, 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