Протуб-3



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
изониазид	150 мг
пиразинамид	750 мг
рифампицин	225 мг

100 шт. - банки полипропиленовые.
500 шт. - банки полипропиленовые.
1000 шт. - банки полипропиленовые.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
изониазид	300 мг
пиразинамид	1000 мг
рифампицин	450 мг

100 шт. - банки полипропиленовые.
500 шт. - банки полипропиленовые.
1000 шт. - банки полипропиленовые.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
изониазид	75 мг
пиразинамид	400 мг
рифампицин	150 мг

100 шт. - банки полипропиленовые.
500 шт. - банки полипропиленовые.
1000 шт. - банки полипропиленовые.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Протуб-3 содержит комбинацию трех противотуберкулезных препаратов.

Изониазид

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 (МПК) препарата составляет 0.025-0.05 мг/л. Изониазид обладает умеренным действием на медленно- и быстрорастущие атипичные микобактерий.

Пиразинамид.

Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Хорошо проникает в туберкулезные

очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулемах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиноевую кислоту. При кислых значениях pH МПК пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Рифампицин

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 ЖКТ. 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 C_{max} препарата в крови - 1-2 ч, C_{max} препарата в крови после приема внутрь однократной дозы 300 мг - 3-7 мкг/мл. Связывание с белками незначительная - до 10%. V_d - 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 ацетилируется 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. $T_{1/2}$ из крови для "быстрых ацетиляторов" -0.5-1.6 ч; для "медленных" - 2-5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6.7 ч. 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 ацетиляторов" 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 ЖКТ. Связывание с белками плазмы - 10-20%. Время достижения C_{max} препарата в крови - 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. $T_{1/2}$ из крови - 8-9 ч.

Выводится почками: в неизмененном 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 C_{max} препарата в крови - 10 мкг/мл, а время достижения C_{max} - 2-3 ч. Связывание 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 V_d - 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-О-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 вероятна 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|д 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 неизмененном 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 перитонеалыюм 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 вираже туберкулиновой чувствительности;

— при нарастании чувствительности к туберкулину;

— при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

Относится к болезням:

- Инфильтраты
- Лепра
- Туберкулез

Противопоказания:

— желтуха;

— заболевания почек со снижением выделительной функции;

— заболевания печени (различного генеза) в стадии обострения;

— легочно-сердечная недостаточность II-III ст.;

— гиперурикемия;

— подагра;

— пурпура;

— детский возраст (до 3 лет);

— беременность;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

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 1 прием.

При **массе тела больного менее 40 кг** по 1 таб. с дозой активных компонентов 150 мг+ 750 мг+ 225 мг.

При **массе тела больного от 40 до 50 кг** по 1 таб. с дозой активных компонентов 300 мг + 1000 мг + 450 мг.

При **массе тела больного от 50 кг до 64 кг** по 4 таб. с дозой активных компонентов 75 мг + 400 мг + 150 мг.

При **массе тела больного более 65 кг** по 2 таб. 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 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 костно-мышечной системы: 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 (АЛТ, 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, дезориентации, 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, цианокобаламин).

Пиразинамид

Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных реакций со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Рифампицин

Симптомы: отек легких, летаргии, спутанность сознания, судороги.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Изониазид

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболизм теофиллина, 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 нефрогоксичными лекарственными средствами из-за опасности усиления побочного действия.

Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цнтохрома Р450.

ГКС 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 ацетилированием 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 препаратами, 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), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, 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 ч после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом лечения и каждые 2-4 недели определяют активность ферментов АСТ и 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 цианокобаламина 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: филлохинон).

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.

При нарушениях функции почек

С осторожностью.

При нарушениях функции печени

С осторожностью.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью.

Применение в детском возрасте

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.

Противопоказан детям до 3 лет.

Условия хранения:

Список Б. Хранить препарат в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Беречь от детей.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Источник: http://drugs.thead.ru/Protub-3