Инструкция
по медицинскому применению препарата
ЛЕВОФЛОРИПИН®

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Левофлорипин®
Группировочное название: Изониазид + Левофлоксацин + Пиразинамид + Рифампицин + [Пиридоксин]
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

активные вещества: изониазид 75 мг, левофлоксацина гемигидрат в пересчете на левофлоксацин 200 мг, пиразинамид 400 мг, рифампицин 150 мг и пиридоксина гидрохлорид 10 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллоза натрия, готовая смесь «Opadry Brown» (гипромеллоза, железа оксид красный, макрогол-400, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид черный).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-коричневого цвета, овальной формы, двояковыпуклые. На поперечном разрезе таблетка красновато-коричневого цвета с белыми вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа

Противотуберкулезное комбинированное средство.

Код АТХ J04AM

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Левофлорипин® представляет собой комбинированный пятикомпонентный препарат, содержащий фиксированное количество изониазида, левофлоксацина, пиразинамида, рифампицина и пиридоксина.

Изониазид

Действует бактериостатически. Является пролекарством; микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта 2-ненасыщенных жирных кислот в миколиевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки Mycobacterium tuberculosis. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода.

Изониазид также активен в отношении небольшого количества штаммов Mycobacterium kansasii (при инфекциях, вызванных данным возбудителем, перед началом лечения необходимо определять чувствительность к изониазиду). Для микобактерий туберку-

леза минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 0,025-0,05 мг/л. Изониазид обладает умеренным действием на медленно- и быстрорастущие атипичные микобактерии.

Левофлоксацин

Фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий. Активень *in vitro* в отношении Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium.

Пиразинамид

Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии. Мишенью пиразинамида является ген синтазы 1 микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Более эффективен в кислой среде.

Хорошо проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулемах. Для проявления бактерицидной активности пиразинамида препарат подвергается в организме ферментативному превращению в активную форму - пиразиновую кислоту. При кислых значениях pH МПК пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

В зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект.

В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижается при сочетании с другими противотуберкулезными лекарственными средствами.

Рифампицин

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное лекарственное средство I ряда.

В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на Mycobacterium tuberculosis, Brucella spp., Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Rickettsia typhi, Mycobacterium leprae; в высоких концентрациях - на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Характеризуется высокой активностью в отношении Staphylococcus spp. (в т.ч. пенициллиназообразующих и многих штаммов метициллиноустойчивых), Streptococcus spp., Clostridium spp., Bacillus anthracis; грамотрицательных коков: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae. На грамположительные бактерии действует в высоких концентрациях. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии рифампицином относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Для микобактерий туберкулеза МПК для рифампицина составляет 2 мг/л.

Пиридоксин

Витамин B_6. Поступая в организм, он фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксилированных аминокислот.

Участвует в обмене триптофана (участие в реакции биосинтеза серотонина). Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Снижает выраженность периферической полинейропатии, вызванной противотуберкулезными лекарственными средствами.

Фармакокинетика

Исследования фармакокинетики комбинированного препарата Левофлорипин® не проводились.

Показания к применению

Туберкулез (любые формы, любой локализации).

Применяется в интенсивную фазу в составе комбинированной терапии у впервые выявленных больных, при рецидивах заболевания с высоким риском лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.

Противопоказания

- гиперчувствительность к изониазиду, левофлоксацину, пиразинамиду, рифампицину, пиридоксину;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет (период формирования и роста скелета);
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- язвенный колит в стадии обострения;
- лекарственный гепатит, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, заболевания печени в стадии обострения, цирроз печени;
- заболевания центральной нервной системы (эпилепсия и другие болезни со склонностью к судорожным припадкам);
- тяжелая легочно-сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- подагра;
- тромбофлебит;
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами.

С осторожностью

Алкоголизм, печеночная недостаточность, периферическая нейропатия, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия), гипотиреоз, пожилой возраст (риск наличия сопутствующего снижения функции почек), гиперурикемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки, предпочтительнее в первую половину дня. Левофлорипин® дозируется по левофлоксацину 13,2 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Продолжительность лечения - 3 месяца.

При массе тела более 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида до 10 мг/кг). По показаниям Левофлорипин® сочетается с канамицином, амикацином, капреомицином (внутримышечно в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев).

Побочное действие

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия; редко - чрезмерная утомляемость или

слабость, раздражительность, эйфория, нарушения сна, тремор, беспокойство, страх, галлюцинации, спутанность сознания, полиневрит, токсический психоз, эмоциональная лабильность, депрессия, судороги, токсическая нейропатия, нарушение памяти, двигательные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): сердцебиение, стенокардия, повышение или снижение артериального давления (АД), сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q-T.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, эрозивный гастрит, боль в животе, псевдомембранозный колит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени; обострение пептической язвы, дисбактериоз; редко - токсический гепатит, в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: эозинофилия, тромбоцитопения, гемолитическая и сидеробластная анемии, лейкопения, нейтропения, панцитопения, вакуолизация эритроцитов, агранулоцитоз, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия, геморрагии.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, неврит зрительного нерва, снижение слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечная слабость, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Аллергические реакции: фотосенсибилизация, зуд и гиперемия кожи, кожная сыпь (коревидная, макулопапулезная, эксфолиативная, пурпура), крапивница, отек кожи и слизистых оболочек, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, ангионевротический отек, аллергический пневмонит, лихорадка, артралгия, лимфаденопатия, васкулит.

Со стороны обмена веществ: гиповитаминоз B_6, пеллагра, гипергликемия, метаболический ацидоз, гинекомастия.

Прочие: очень редко - дисменорея; индукция порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции, акне, повышение концентрации сывороточного железа.

Передозировка

Случаи передозировки препаратом Левофлорипин® до настоящего времени не зарегистрированы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Приём левофлоксацина совместно с изониазидом, рифампицином и, особенно, пиразинамидом, значительно повышает антимикробную активность в отношении чувствительных и устойчивых МБТ.

Изониазид

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепатото- 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 усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Повышает гепатотоксичность рифампицина.

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 индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации изоферментов цитохрома Р450.

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 ацетилированием изониазида); следует учитывать при назначении в качестве противосудорожного средства при передозировке изониазидом.

Антацидные лекарственные средства (особенно алюминий-содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием.

При совместном приеме с рифампицином снижает концентрацию кетоконазола в крови.

Повышает концентрацию вальпроевой кислоты в крови (необходим контроль концентрации вальпроевой кислоты; может потребоваться коррекция режима дозирования).

Левофлоксацин

Увеличивает период полувыведения ($T_{1/2}$) циклоспорина.

Эффект снижают лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, алюминий- и магний-содержащие антацидные лекарственные средства и соли железа (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теофиллин, производные хинолона повышают риск развития судорог, глюкокортикостероиды повышают риск разрыва сухожилий.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами - производными кумарина необходим контроль Международного нормализованного отношения (МНО).

Циметидин и лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Пиразинамид

Пиразинамид комбинируют с другими противотуберкулезными препаратами.

Вероятность развития гепатоксического действия препарата увеличивается при совместном применении с рифампицином.

Возможно развитие гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. При одновременном применении с пробенецидом возможно снижение экскреции и, вследствие этого, усиление токсических реакций.

Рифампицин

Снижает активность непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных средств (ЛС), гормональных контрацептивов, сердечных гликозидов, антиаритмических лекарственных средств (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК), эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р450, ускоряя их метаболизм). Антациды, наркотические анальгетики, 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.

Пиридоксин

Усиливает действие диуретиков; ослабляет активность леводопы.

Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.

Особые указания

Изониазид

В некоторых случаях во время лечения развивается фатальный лекарственный гепатит, который может возникнуть даже после нескольких месяцев окончания применения. Риск повышается с возрастом (наибольшая частота в возрастной группе 35-64 лет), особенно при ежедневном употреблении этанола. Поэтому ежемесячно необходимо контролировать функцию печени, лицам старше 35 лет функцию печени дополнительно исследуют перед началом лечения. Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени, парентеральное применение ЛС и послеродовый период; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о любых проявлениях поражения печени (необъяснимая анорексия, тошнота, рвота, потемнение мочи, желтуха, сыпь, парестезии кистей и стоп, слабость, утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье).

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скипджека), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением меди могут быть ложноположительными; на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Левофлоксацин

Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза.

Пиразинамид

При длительном лечении необходимо 1 раз в месяц контролировать активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацию мочевой кислоты в крови.

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Рифампицин

На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции). При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке крови.

Пиридоксин

При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха может искажать результаты.

В период лечения препаратом Левофлорипин® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 200 мг + 400 мг + 150 мг + 10 мг.

По 50 или 100 таблеток в банку из полипропилена или в банку из полиэтилена высокого давления или полиэтилена низкого давления.

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 500 или 1000 таблеток в пакет из пленки полиэтиленовой нестабилизированной.

Полиэтиленовый пакет вместе с инструкцией по применению помещают в контейнер из полипропилена или в контейнер из полиэтилена высокого давления или полиэтилена низкого давления (для стационара).

Условия хранения

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

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

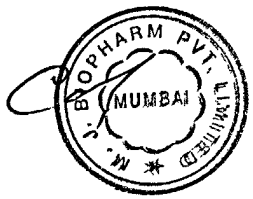
Производитель

М.Дж. Биофарм Пвт. Лтд.
113, Джолли Мейкер Чемберс № 2, Нариман Пойнт, Мумбаи 400 021, Индия
Телефон: 91-22-202-0644; факс: 91-22-204-8030/31; e-mail: mjexport@vsnl.com

Представительство в Российской Федерации:
119334, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 45, офис 492
Телефон: (495) 935-7206/07; факс: (499) 135-1396; e-mail: marvel@tsr.ru

Упаковщик

Открытое акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН".
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Телефон: (495) 702-95-06; факс: (495) 702-95-03

Представитель компании 

С.Е. Санникова

