МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000024-260216
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Левофлорипин®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

75 мг + 200 мг + 400 мг + 150 мг + 10 мг

М.Дж. Биофарм Пвт. Лтд., Индия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ___ » 260216 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства	**Фармакологические свойства**
Фармакодинамика	*Фармакодинамика*
Левофлорипин® представляет собой комбинированный пятикомпонентный препарат, содержащий фиксированное количество изониазида, левофлоксацина, пиразинамида, рифампицина и пиридоксина.	Левофлорипин® представляет собой комбинированный пятикомпонентный препарат, содержащий фиксированное количество изониазида, левофлоксацина, пиразинамида, рифампицина и пиридоксина.
Изониазид	*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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 туберкулеза 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	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 туберкулеза 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. Активен *in vitro* в отношении Mycobacterium tuberculosis. *Пиразинамид* Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии. Мишенью

Старая редакция	Новая редакция
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	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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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* *Изониазид* Прием изониазида внутрь совместно с препаратами, входящими в состав Левофлорипина, 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 (TC_{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,

Старая редакция	Новая редакция
	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 Р450 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 ацетиляторов» - 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 %. *Левофлоксацин* *Абсорбция* После перорального приема левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100 %. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч и для дозы левофлоксацина 250 мг, 500 мг и 750 мг равняется 2,8 мкг/мл, 5,2 мкг/мл и 8,0 мкг/мл соответственно. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне от 50 до 1000 мг.

Старая редакция	Новая редакция
	После приема разовой или многократной дозы количество всосавшегося препарата прямо пропорционально принятой дозе. *Распределение* Средний объем распределения левофлоксацина варьирует от 74 до 112 л. Связывание с белками плазмы 30-40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги (концентрация в тканях легких в 2-5 раз превышает концентрацию в плазме), легочную ткань, костную ткань, органы мочеполовой системы, полиморфноядерные лейкоциты. *Метаболизм* Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5 % принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям. *Выведение* После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы (период полувыведения 6-8 ч). Выводится из организма преимущественно почками путем клубочной фильтрации и канальцевой секреции. В неизменном виде почками выводится 70 % принятой внутрь дозы в течение 24 ч и 87 % - за 48 ч. 4 %

Старая редакция	Новая редакция
	принятой внутрь дозы выводится кишечником в течение 72 ч. *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов* Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и у женщин не различается. При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере снижения функции почек выведение через почки и почечный клиренс снижаются, а период полувыведения увеличивается. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий, связанных с клиренсом креатинина. *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 (TC_{max}) – 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы. Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит – пиразиновая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения из крови ($T_{1/2}$) - 8-9 ч. Выводится почками: в неизмененном виде – 3 %, в виде пиразиноевой кислоты – 33 %, в

Старая редакция	Новая редакция
	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 (TC_{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-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

Старая редакция	Новая редакция
	вероятна также индукция 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 $T_{1/2}$. *Пиридоксин* Всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксаль-5-фосфат с белками плазмы связывается на 90 %.

Старая редакция	Новая редакция
	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 из плазмы – 15-20 дней. Выводится почками, а также в ходе гемодиализа.
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;	**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); • легочно-сердечная недостаточность II-III степени;

Старая редакция	Новая редакция
• хроническая почечная недостаточность (ХПН); • подагра; • тромбофлебит; • поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами.	• хроническая почечная недостаточность (ХПН); • подагра; • тромбофлебит; • поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами; • нарушения функции печени; • одновременное применение с ингибиторами протеазы: ампренавиром, саквинавиром, атазанавиром, дарунавиром, фосампренавиром, типранавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром с или без ритонавира; • гиперурикемия; • псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis).
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.	**С осторожностью** Алкоголизм; печеночная недостаточность; периферическая нейропатия; ВИЧ-инфекция; декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, брадикардия); гипотиреоз; пожилой возраст (риск наличия сопутствующего снижения функции почек); электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии); синдром

Старая редакция	Новая редакция
	врожденного удлинения интервала QT; одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами); порфирия; предрасположенность к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); сахарный диабет, при пероральном получении гипогликемических средств, например, глибенкламид или инсулин (возрастает риск развития гипогликемии).
Раздел отсутствует	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.
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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
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,	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, капреомицином (внутримышечно в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев). **Побочное действие** **Изониазид** *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия; редко - чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, нарушения сна, неврит зрительного нерва, полиневрит, токсический психоз, эмоциональная лабильность, депрессия, судороги, токсическая нейропатия, нарушение памяти. *Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС):* сердцебиение, стенокардия, повышение артериального давления (АД). *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, гастралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, билирубинемия, гипербилирубинемия, желтуха; редко - токсический гепатит, в том числе с

Старая редакция	Новая редакция
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	летальным исходом. *Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза:* эозинофилия, тромбоцитопения, гемолитическая, сидеробластная или апластическая анемии, агранулоцитоз. *Аллергические реакции:* зуд и гиперемия кожи, кожная сыпь (коревидная, макулопапулезная, эксфолиативная, пурпура), лихорадка, артралгия, лимфаденопатия, васкулит. *Со стороны обмена веществ:* гиповитаминоз B_6, пеллагра, гипергликемия, метаболический ацидоз, гинекомастия. *Прочие:* меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям. **Левофлоксацин** *Нарушения со стороны сердца:* *редко:* синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* *нечасто:* лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической

Старая редакция	Новая редакция
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.	крови); *редко:* нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови); *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия. *Нарушения со стороны нервной системы:* *часто:* головная боль, головокружение; *нечасто:* сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса); *редко:* парастезия, судороги; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния; обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия. *Нарушения со стороны органа зрения:* *редко:* нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения; *частота неизвестна (постмаркетинговые*

Старая редакция	Новая редакция
	данные): преходящая потеря зрения, увеит. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* *нечасто:* вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов); *редко:* звон в ушах; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* снижение слуха, потеря слуха. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* *нечасто:* одышка; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* бронхоспазм, аллергический пневмонит. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* *часто:* диарея, рвота, тошнота; *нечасто:* боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* *нечасто:* повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; *редко:* острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Старая редакция	Новая редакция
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто:* сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению), лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* *нечасто:* артралгия, миалгия; *редко:* поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis); *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 часов после начала лечения и может носить двухсторонний характер) разрыв связок, разрыв мышц, артрит. *Нарушения со стороны обмена веществ и*

Старая редакция	Новая редакция
	питания: *нечасто:* анорексия; *редко:* гипогликемия, особенно у пациентовс сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь); *частота неизвестна:* гипергликемия, гипогликемическая кома. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* *нечасто:* грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов. *Нарушения со стороны сосудов:* *редко:* снижение артериального давления. *Общие расстройства:* *нечасто:* астения; *редко:* пирексия (повышение температуры тела); *частота неизвестна:* боль (включая боль в спине, груди и конечностях). *Нарушения со стороны иммунной системы:* *редко:* ангионевротический отек; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* *часто:* повышение активности «печеночных» ферментов в крови

Старая редакция	Новая редакция
	(например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ); *нечасто:* повышение концентрации билирубина в крови; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом), гепатит, желтуха. *Нарушения психики:* *часто:* бессонница; *нечасто:* чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания; *редко:* психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары; *частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки. *Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:* *очень редко:* приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с порфирией. **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 нервной системы:* головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессии, 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 железа в плазме крови. **Рифампицин** *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита,

Старая редакция	Новая редакция
	эрозивный гастрит, псевдомембранозный колит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы в плазме крови, гипербилирубинемия, гепатит, острый панкреатит. *Аллергические реакции:* крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка. *Со стороны нервной системы:* головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация. *Со стороны мочевыделительной системы:* нефронекроз, интерстициальный нефрит. *Прочие:* тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения, кровотечение, острая гемолитическая анемия, обострение подагры. **Пиридоксин** *Аллергические реакции:* гиперсекреция соляной кислоты, боль в эпигастральной области, онемение конечностей, появление чувства сдавливания в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток», кожная сыпь, зуд кожи.
Передозировка Случаи передозировки препаратом Левофлорипин® до настоящего времени не зарегистрированы.	**Передозировка** Симптомы: отек легких, спутанность сознания, головокружение, галлюцинации, тремор, судороги, периферическая

Старая редакция	Новая редакция
	полинейропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, удлинение интервала QT. Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких, для профилактики и лечения нейротоксических эффектов вводят противосудорожные и седативные лекарственные средства, гемодиализ. Необходимо мониторирование электрокардиограммы.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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	может привести к повышению его концентрации в крови. Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила. Циклосерин, теризидон и дисульфирам увеличивают риск развития побочных эффектов изониазида со стороны центральной нервной системы. Повышает гепатотоксичность рифампицина. При совместном приеме с рифампицином снижает концентрацию кетоконазола, флуконазола в крови. 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, индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации изоферментов цитохрома Р450. Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм изониазида в печени и снижают активные концентрации в крови. Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта

Старая редакция	Новая редакция
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).	(может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацетилированием изониазида); следует учитывать при назначении в качестве противосудорожного средства при передозировке изониазидом. Снижает метаболизм примидона. 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, изофлураном, севофлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием. Повышает концентрацию вальпроевой кислоты в крови (необходим контроль концентрации вальпроевой кислоты; может потребоваться коррекция режима дозирования). Производные салициловой кислоты, фенирамидол, хлорпромазин увеличивают $T_{1/2}$ изониазида. Хлорохин, хенодезоксифолиевая кислота могут усиливать выведение и ослаблять действие изониазида. Галоперидол увеличивает активность изониазида. Бета-адреноблокаторы: возможно снижение клиренса изониазида.

Старая редакция	Новая редакция
	Изониазид увеличивает концентрацию протионамида. Увеличивает токсичность атропина. При одновременном применении с инсулином возможно повышение или снижение концентрации глюкозы в крови. Увеличивает выведение витамина B_6; снижение концентрации кальция, фосфатов и гидроксилированной формы витамина D в плазме. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение. Пиразинамид усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина. При одновременном применении изониазида и ставудина/диданозина, риск развития периферической нейропатии повышается. Изониазид угнетает биотрансформацию антидепрессантов, повышают их концентрацию в крови и усиливают их основное действие и побочные эффекты. При одновременном применении изониазида и леводопа, изониазид может уменьшать терапевтический эффект леводопы. При одновременном применении изониазида и галофантрина, изониазид

Старая редакция	Новая редакция
	повышает концентрацию галофантрина в крови и усиливает его побочные эффекты. При одновременном применении изониазида и алосетрона, изониазид повышает концентрацию алосетрона в крови и усиливает его основное действие. При одновременном применении изониазида и пимозида, изониазид повышает концентрацию пимозида в крови и усиливает его побочные эффекты. При одновременном применении изониазида и клопидогрела, основное действие клопидогрела снижается. При одновременном применении изониазида и лефлуномида, риск развития переферической нейропатии и гепатотоксичности повышается. Лефлуномид повышает гепатотоксичность изониазида
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.	*Левофлоксацин* *Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности* *С препаратами, содержащими магний, алюминий, железо и цинк, диданозином* Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминий-содержащие препараты (такие как антациды), диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за

Старая редакция	Новая редакция
При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами - производными кумарина необходим контроль Международного нормализованного отношения (МНО). Циметидин и лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.	2 ч до или через 2 ч после приема таблеток препарата. Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь. *С сукральфатом* Действие препарата значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка). Пациентам, получающим препарат и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина. *С теофиллином, фенбуфеном или подобными лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга* Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга. Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13 %.

Старая редакция	Новая редакция
	С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К) У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в том числе, и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови. *С пробенецидом и циметидином* При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина, следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек. *С циклоспорином* Левофлоксацин увеличивал $T_{1/2}$ циклоспорина на 33 %. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с

Старая редакция	Новая редакция
	левофлоксацином не требуется. *С глюкокортикостероидами* Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий. *С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT* Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики). *Прочие* Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможных фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.
Пиразинамид Пиразинамид комбинируют с другими противотуберкулезными препаратами. Вероятность развития гепатоксического действия препарата увеличивается при совместном применении с рифампицином.	*Пиразинамид* Пиразинамид комбинируют с другими противотуберкулезными препаратами. Вероятность развития гепатоксического действия препарата увеличивается при совместном применении с рифампицином.

Старая редакция	Новая редакция
Возможно развитие гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. При одновременном применении с пробенецидом возможно снижение экскреции и, вследствие этого, усиление токсических реакций.	Возможно развитие гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. При одновременном применении с пробенецидом возможно снижение экскреции и, вследствие этого, усиление токсических реакций. При одновременном применении с лекарственными препаратами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие ломефлоксацина.
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	*Рифампицин* Снижает активность непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных средств (ЛС), гормональных контрацептивов, сердечных гликозидов, антиаритмических лекарственных средств (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), глюкокортикостероидов, 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), ламотриджина, амитриптилина, циталопрама, миртазапина, сертралина,

Старая редакция	Новая редакция
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.	аминофиллина, ингибиторов циклооксигеназы 2 (целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб), гиполипидемических средств (флувастатин, правастатин, симвастатин), противоопухолевых препаратов (иматиниб, иринотекан, тамоксифен), ондасетрона, противомалярийных препаратов (мефлохин, атовахон), имидаприла, спираприла, алфентанила, диклофенака, фентанила, метадона, парацетамола, лозартана, хлорамфеникола, кларитромицина, доксициклина, ципрофлоксацина, линезолида, метронидазола, телитромицина, празиквантела, циметидина, фексофенадина, дарифенацина, цинакальцета, лефлуномида, сульфасалазина, кодеина, левотироксина, залеплона, золпидема, зопиклона, иммунодепрессантов, ропивакаина, транквилизаторов, нейролептиков, витамина $Д_3$, буназозина, делавирдина, невирапина, эфавиренза, зидовудина. Антациды, наркотические анальгетики (бупренорфин), антихолинергические лекарственные средства, кетоконазол, активированный уголь и бентонит 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

Старая редакция	Новая редакция
	предшествующим заболеванием печени. Действие рифампицина увеличивается при одновременном приеме со следующими препаратами: сульфаметоксазол+триметоприм, пробенецид. При одновременном применении рифампицина (600 мг/сут), ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (1000 мг/сут), возможно развитие тяжелой гепатотоксичности. При совместном применении рифампицин значительно уменьшает плазменные концентрации атазанавира, дарунавира, фосампренавира, саквинавира, индинавира, лопинавира, нелфинавира и типранавира, что может привести к снижению противовирусной активности. Рифампицин может замедлять выведение с желчью рентгеноконтрастных веществ, используемых при исследовании желчного пузыря. Препараты пара-аминосалициловой кислоты следует применять не ранее чем через 4 ч после приема препарата, так как возможно нарушение абсорбции. Рифампицин может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови и приводить к потере ее терапевтического действия. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина. Результаты двух клинических исследований взаимодействий лекарственных препаратов у

Старая редакция	Новая редакция
	взрослых здоровых добровольцев показывают, что рифампицин может как ускорять, так и замедлять распределение каспофунгина. В одном из исследований рифампицин и каспофунгин назначали в течение 14 дней одновременно с первого дня лечения. Во втором исследовании первоначально назначали только рифампицин в течение 14 дней до достижения равновесной концентрации препарата в плазме крови, а затем в течение еще 14 дней оба препарата применяли одновременно. На этапе равновесной концентрации рифампицина было отмечено лишь незначительное изменение AUC каспофунгина или концентрации в момент завершения инфузии, однако остаточная концентрация каспофунгина снижалась приблизительно на 30 %. Обратный эффект рифампицина наблюдался при одновременном совместном назначении рифампицина и каспофунгина с первого дня лечения: отмечалось преходящее увеличение концентрации каспофунгина в плазме крови в первый день (увеличение AUC приблизительно на 60 %). В то же время при введении каспофунгина на фоне проводившейся в течение 14 дней монотерапии рифампицином не отмечалось влияния рифампицина на концентрацию каспофунгина. Одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к снижению AUC на 25 % и длительности периода полувыведения флуконазола на 20 %. У больных одновременно принимающих флуконазол, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Старая редакция	Новая редакция
	При одновременном применении вориконазола с рифампицином (индуктором системы изоферментов CYP450) в дозе 600 мг в сутки c_{max} и AUC вориконазола снижаются на 93 % и 96 % соответственно. Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %. При одновременном применении маравирока в дозе 100 мг 2 раза в сутки с рифампицином в дозе 600 мг 1 раз в сутки c_{max} и AUC маравирока снижаются на 34 % и 37 % соответственно. Если комбинированной терапии с рифампицином избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы препарата маравирок до 600 мг 2 раза в сутки. Эта коррекция дозы не изучалась у пациентов с ВИЧ. При одновременном применении рифампицина и бозентана возможно значимое снижение эффективности лечения препаратом бозентан. При одновременном применении бозентана в дозе 125 мг два раза в сутки в течение 7 дней и рифампицина у 9 здоровых добровольцев концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58 %, а у отдельных пациентов – на 90 %. Одновременное применение рифампицина и интерферона бета. Ввиду отсутствия исследований на совместимость, интерферон

Старая редакция	Новая редакция
	бета не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. При одновременном применении ралтегравира с рифампицином в дозе 400 мг в сутки c_{max} и AUC ралтегравира снижаются на 38 % и 40 % соответственно. Рифампицин снижает концентрацию ралтегравира в плазме крови. Если комбинированной терапии с рифампицином избежать невозможно, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы препарата ралтегравир в 2 раза. Этравирин не следует применять в комбинации с рифампицином, поскольку это может вызвать значимое снижение концентрации этравирина в плазме и, следовательно, к утрате его терапевтического эффекта. Одновременное применение рифампицина и абакавира может привести к незначительному уменьшению концентрации абакавира в плазме крови. Одновременное применение рифампицина и рофлумиласта приводит к снижению общей ингибирующей активности фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) примерно на 60 % и, следовательно, к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.
Пиридоксин Усиливает действие диуретиков; ослабляет активность леводопы. Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.	*Пиридоксин* Усиливает действие диуретиков; ослабляет активность леводопы. Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.

Старая редакция	Новая редакция
	Сочетается с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению синтеза сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой, калия и магния аспарагинатом.
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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье).	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.	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.	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	*Левофлоксацин*
Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).	Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.
При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита левофлоксацин немедленно отменяют.	Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в
Следует иметь в виду, что у больных с	зависимости от географического региона и

Старая редакция	Новая редакция
поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза.	с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину. *Метициллин-резистентный золотистый стафилококк* Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину. *Пациенты, предрасположенные к развитию судорог* Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие

Старая редакция	Новая редакция
	препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин. *Псевдомембранозный колит* Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью, может быть, симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны. *Тендинит* Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. Риск разрыва сухожилий может повышаться

Старая редакция	Новая редакция
	при одновременном приеме глюкокортикостероидов. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом левофлоксацин и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию. *Реакции гиперчувствительности* Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные, реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок), даже при применении начальных доз. Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. *Тяжелые буллезные реакции* При приеме левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечения до его консультации. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при применении левофлоксацина, главным

Старая редакция	Новая редакция
	образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом.. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе. *Пациенты с почечной недостаточностью* Так как левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек. *Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации* Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий). *Суперинфекция* Как и при применении других

Старая редакция	Новая редакция
	антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную оценку состояния пациента, и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры. *Удлинение интервал QT* Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин. При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства

Старая редакция	Новая редакция
	IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики. Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин. *Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином. *Гипо- и гиперликемия (дисгликемия)* Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии, обычно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или препаратами инсулина. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови. *Периферическая нейропатия* У пациентов, принимающих фторхинолоны,

Старая редакция	Новая редакция
	включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений. *Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)* Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется. *Применение при воздушно-капельном пути заражения сибирской язвой* Применение левофлоксацина у человека по этому показанию основано на данных по чувствительности к нему *Bacillus anthracis*,

Старая редакция	Новая редакция
	полученных в исследованиях *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы. *Психотические реакции* При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина). При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания. *Нарушения зрения* При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога. *Влияние на лабораторные тесты* У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам,

Старая редакция	Новая редакция
	которые следует подтверждать более специфическими методами. Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.
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.	*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.	*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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*Пиридоксин* При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха может искажать результаты. Пациентам, ранее перенесшим изониазидный гепатит, назначают альтернативные противотуберкулезные лекарственные средства. При необходимости возобновления терапии, ее начинают после полного разрешения клинических и лабораторных признаков гепатита с последующим постоянным контролем функции печени. При любых признаках рецидива препарат немедленно отменяют. Запрещается употребление этанола и/или алкогольных напитков при приеме препарата. Нельзя прерывать прием препарата без согласования с врачом. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у ослабленных пациентов, пациентов с недостаточной массой тела и пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с алкоголизмом или психическими заболеваниями. Необходимо контролировать активность АЛТ, АСТ каждые 2-4 недели в процессе лечения и перед началом лечения, при повышении уровня печеночных

Старая редакция	Новая редакция
Раздел отсутствует	ферментов препарат отменяют, возобновляют лечение после нормализации показателей. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами** Такие побочные эффекты, как головокружение, сонливость, расстройства зрения, могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. В период лечения препаратом Левофлорипин® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными или другими техническими средствами, занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Руководитель
организации-заявителя

подпись

Шакил А. Ратхер