ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛОМЕКОМБ®

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Ломекомб®
Международное непатентованное название или группировочное название:
Изониазид + Ломефлоксацин + Пиразинамид + Этамбутол + Пиридоксин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
Одна таблетка содержит:
активные вещества: изониазид в пересчете на 100 % вещество – 135 мг, ломефлоксацина гидрохлорид в пересчете на 100 % ломефлоксацин – 200 мг, пиразинамид в пересчете на 100 % вещество – 370 мг, этамбутола гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 325 мг, пиридоксина гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 10 мг;
вспомогательные вещества: повидон, макрогол 6000, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.
Состав оболочки: гипромеллоза, гипролоза, макрогол 6000, глицерол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид красный.

Описание
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-коричневого или розовато-коричневого цвета, овальной формы, двояковыпуклые. На изломе таблетка от белого до белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное средство комбинированное
Код АТХ: J04AM

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Комбинированный противотуберкулезный препарат.
Изониазид – противотуберкулезное средство; 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 дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколевую 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).
Ломефлоксацин – противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A2B2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.

Бета-лактамазы, продуцируемые возбудителями, не оказывают влияния на активность ломефлоксацина. Активен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: Citrobacter diversus, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa; грамположительных аэробных микроорганизмов: Staphylococcus saprophyticus.

С минимальной подавляющей концентрацией (МПК) – 2 мкг/мл, активен в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные аэробные микроорганизмы: Staphylococcus aureus (включая метициллинустойчивые штаммы), Staphylococcus epidermidis (включая метициллинустойчивые штаммы); грамотрицательные аэробные микроорганизмы: Aeromonas hydrophila, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Serratia liquefaciens, Serratia marcescens; другие микроорганизмы: Legionella pneumophila.

К препарату устойчивы: A, B, D и G группы стрептококка, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas cepacia, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и анаэробные бактерии.

Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90 % штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко.

Пиразинамид действует на ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкуломах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиноевую кислоту. В кислой среде МПК пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Этамбутол действует бактериостатически; проникает в активно растущие клетки микобактерий, ингибируя синтез РНК, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель бактерий. Активен только в отношении интенсивно делящихся клеток. Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК (аминосалициловая кислота), этионамиду, канамицину. МПК – 0,78-2 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Пиридоксин – витамин B_6, участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемизацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксилированных аминокислот.

Участвует в обмене триптофана (участие в реакции биосинтеза серотонина).

Фармакокинетика

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 изониазида в плазме крови – 1-2 ч, максимальная концентрация в плазме крови после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3-7 мкг/мл. Связь с белками плазмы незначительная – до 10 %. Объем распределения – 0,57-0,76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне

и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.
Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетилируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования системой цитохрома P450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с «медленным» ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является индуктором изофермента CYP2E1. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для «быстрых ацетиляторов» – 0,5-1,6 ч; для «медленных» – 2-5 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 6,7 ч. Период полувыведения 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.
Ломефлоксацин. Абсорбция – 95-98 %; прием пищи уменьшает всасывание на 12 %. Время достижения максимальной концентрации – 0,8-1,5 ч. Максимальная концентрация ломефлоксацина в плазме крови после приема внутрь 100 мг составляет 0,8 мкг/мл, 200 мг – 1,4 мкг/мл, 400 мг – 3-5,2 мкг/мл. Прием пищи уменьшает максимальную концентрацию ломефлоксацина в плазме крови на 18 % и увеличивает время достижения максимальной концентрации до 2 ч. Равновесная концентрация ломефлоксацина в плазме определяется через 48 ч. Связь с белками плазмы – 10 %. Хорошо проникает в органы и ткани, где концентрация ломефлоксацина в 2-7 раз выше, чем в плазме. Незначительная часть подвергается метаболизму с образованием метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 8-9 ч; средний почечный клиренс – 145 мл/мин. У пожилых пациентов плазменный клиренс уменьшается на 25 %. При снижении клиренса креатинина до 10-40 мл/мин/1,73 кв.м период полувыведения увеличивается. Почками путем канальцевой секреции выводится 70-80 % (преимущественно в неизмененном виде, 9 % – в виде глюкуронидов, 0,5 % – в виде других метаболитов); через кишечник – 20-30 %.
Пиразинамид. Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы – 10-20 %. Время достижения максимальной концентрации – 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы. Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит – пиразиноевая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит - 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения - 8-9 ч.
Выводится почками: в неизмененном виде – 3 %, в виде пиразиноевой кислоты – 33 %, в виде других метаболитов – 36 %. Удаляется при гемодиализе.
Этамбутол. Абсорбция – высокая; биодоступность – 75-80 %. После приема внутрь дозы 25 мг максимальная концентрация достигается за 2-4 ч, максимальная концентрация этамбутола в плазме – 1-5 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 20-30 %.
Хорошо проникает в ткани и органы, а также в биологические жидкости, за исключением асцитической и плевральной (в спинномозговую жидкость только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Частично метаболизируется в печени (15 %) с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения из плазмы – 3-4 ч, при нарушении функции почек – 8 ч. Выводится почками –

80-90 % (50 % – в неизмененном виде, 15 % – в виде неактивных метаболитов) и с каловыми массами – 10-20 % (в неизмененном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Пиридоксин. Всасывается быстро на всем протяжении тонкой кишки, 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 %. 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.

Показания к применению

Быстро прогрессирующий туберкулез.

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, острый гепатит, лекарственный гепатит, печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения изониазидом), цирроз печени, тромбофлебит, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

Церебральный атеросклероз, эпилепсия и другие заболевания центральной нервной системы с эпилептическим синдромом, удлинение интервала QT, гипокалиемия, одновременный прием антиаритмических лекарственных средств IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (амиодарон, соталол); заболевания органа зрения (воспаление зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз); гиперурикемия, подагра, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия; алкоголизм.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки, предпочтительнее в первую половину дня. Дозирование по ломефлоксацину – 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). При необходимости можно сочетать с внутримышечным введением стрептомицина в дозе 16 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев.

Побочные действия

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, утомляемость, недомогание, астения, тремор, парестезии, обморочные состояния, онемение конечностей, периферическая нейропатия; редко – чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, цветовая слепота, скотома), токсический психоз, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, галлюцинации, депрессия, судороги, гиперкинезы, токсическая нейропатия, нарушение памяти, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), боль и шум в ушах, боль в глазах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия или брадикардия, экстрасистолия, аритмия, стенокардия, прогрессирование сердечной недостаточности, повышение или понижение артериального давления, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия,

флебит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость слизистых оболочек полости рта, диарея или запор, «металлический» привкус во рту, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, гастралгия, обострение пептической язвы; гиперсекреция соляной кислоты, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ), гипербилирубинемия, билирубинурия, желтуха, гепатомегалия, болезненность в области печени, «желтая» атрофия печени; редко – токсический гепатит, в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, кристаллурия, гиперурикемия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин – вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин – орхит, эпидидимит.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта, пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение, агранулоцитоз, гемолитическая, сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, лимфаденопатия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине и груди.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобные симптомы.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия или гипогликемия, подагра, метаболический ацидоз, гинекомастия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), анафилаксия.

Прочие: усиление потоотделения, озноб, жажда, суперинфекция, очень редко - менорргия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям, гипертермия, акне, повышение концентрации сывороточного железа, появление чувства сдавления в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток».

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, нарушение функции печени, галлюцинации, полиневрит, усиление выраженности побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Лечение: индукция рвоты или промывание желудка, адекватная гидратация, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

Изониазид снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови.

Изониазид снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Изониазид повышает гепатотоксичность рифампицина.

Изониазид усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы

цитохрома Р450.
Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм изониазида в печени и снижают активные концентрации в крови.
Антацидные лекарственные средства (особенно алюминийсодержащие) 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.
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.
Ломефлоксацин не взаимодействует с теофиллином, кофеином.
Ломефлоксацин повышает активность непрямых антикоагулянтов и увеличивает токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов.
Не следует принимать антацидные лекарственные средства и сукральфат в течение 4 ч до и 2 ч после приема ломефлоксацина (образует с ними хелатные соединения, что снижает его биодоступность).
Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение ломефлоксацина.
Ломефлоксацин совместим с изониазидом, этамбутолом и пиразинамидом.
Совместное применение препарата с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина; с рифампицином приводит к снижению антимикробной активности этой комбинации в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) из-за существующего между ломефлоксацином и рифампицином антагонизма на микробном уровне.
Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение.
Вероятность развития гепатотоксического действия пиразинамида увеличивается при совместном применении с рифампицином.
При одновременном применении пиразинамида с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций.
Пиразинамид усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.
Этамбутол усиливает эффекты противотуберкулезных лекарственных средств, нейротоксичность ципрофлоксацина, аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, солей лития, имипенема, метотрексата, хинина.
Пиридоксин усиливает действие диуретиков; ослабляет активность леводопы.
Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему. Пиридоксин не влияет на антимикробную активность препаратов, входящих в состав препарата.

Особые указания
В некоторых случаях во время лечения развивается фатальный лекарственный гепатит. 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 и послеродовый период; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще.
При проявлении побочных эффектов со стороны 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) препарат немедленно отменяют.
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.
В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). У «быстрых ацетиляторов» изониазид применяют в более высоких дозах.
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 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.
В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного ультрафиолетового (УФ) освещения (вечерний прием уменьшает риск реакции на УФ-излучение). При первых признаках фотосенсибилизации (повышение чувствительности кожи, ожог, гиперемия, отек, появление волдырей, сыпи, зуда, дерматита) или аллергических реакций, проявлениях нейротоксичности (возбуждение, судороги, тремор, светобоязнь, спутанность сознания, токсические психозы, галлюцинации) терапию необходимо прекратить.
В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.
Необходимо ежемесячно контролировать функцию почек, функцию органов зрения, картину периферической крови, активность АЛТ и концентрацию мочевой кислоты в крови.
У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.
При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха могут искажаться результаты.
В период лечения 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, 135 мг + 200 мг + 370 мг + 325 мг + 10 мг.
По 100 таблеток в банке из полипропилена (полиэтилена).
Каждая банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.
По 500 таблеток в пакете из пленки полиэтиленовой. Полиэтиленовый пакет вместе с инструкцией по применению в контейнере из полипропилена (полиэтилена) (для стационара).

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

Срок годности
3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель. Претензии принимаются по адресу
Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»,
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Телефон/факс (495) 702-95-03.

Представитель фирмы
ОАО «АКРИХИН»



Н.И. Юрченко

