МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
КОМБИТУБ-Нео®

Регистрационный номер:

Торговое название: КОМБИТУБ-Нео®

МНН: ломефлоксацин+протионамид+пиразинамид+этамбутол

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активные вещества:

Ломефлоксацина гидрохлорид в пересчете на ломефлоксацин... 200 мг

Протионамид .... 188 мг

Пиразинамид ..... . 400 мг

Этамбутола гидрохлорид ..... 360 мг

Вспомогательные вещества: Лактоза 35,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 76,5 мг, гипромеллоза 9,25 мг, крахмал 3,50 мг, желатин 7,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 40,00 мг, кросповидон 20,00 мг, кремния диоксид коллоидный 8,00 мг, магния стеарат 8,00 мг, тальк 4,00 мг.

Оболочка таблетки: Гипромеллоза Е5 2,0 мг, гипромеллоза Е15 19,5 мг, макрогол 4000 5,2 мг, пропиленгликоль 3,0 мг, титана диоксид 3,5 мг, тальк 5,65 мг, краситель железа оксид красный 1,15 мг.

Описание: Таблетки красно-коричневого цвета удлиненные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой. На изломе – желтого цвета с вкраплениями белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулезное комбинированное средство.

Код АТХ: [J04AM]

Фармакологические свойства:

КОМБИТУБ-Нео® представляет собой комбинированный препарат, содержащий фиксированные количества ломефлоксацина, протионамида, пиразинамида и этамбутола. Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Фармакодинамика:

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 аэробов: Citrobacter diversus, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa (только для инфекций мочевыводящих путей); грамположительных аэробов: Staphylococcus saprophyticus. In vitro с минимальной подавляющей концентрацией 2 мкг/мл активен в отношении следующих микроорганизмов (однако клиническая эффективность при инфекциях, вызываемых этими микроорганизмами, не доказана): грамположительные аэробы: Staphylococcus aureus (включая метициллин-устойчивые штаммы), Staphylococcus epidermidis (включая метициллин-устойчивые штаммы); грамотрицательные аэробы: 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; прочие микроорганизмы: Legionella pneumophila. К препарату устойчивы: Streptococcus spp. групп A, B, D и G, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas cepacia, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и анаэробные бактерии.

Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis (МБТ), 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.

Протионамид

Противотуберкулезный препарат II ряда, по химической структуре близок к этионамиду. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) протионамида находится в пределах 0,6–3,2 мкг/мл. Механизм его действия заключается в блокаде синтеза миколиевых кислот, являющихся важным структурным компонентом клеточной стенки Mycobacterium tuberculosis, антагонист никотиновой кислоты. В высоких концентрациях действует бактерицидно, нарушая синтез белка микробной клетки. Эффективен в отношении МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам I ряда. Влияет как на вне-, так и на

внутриклеточно расположенные микобактерии. Малоактивен в отношении МБТ бычьего типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (МПК – 20-30 мкг/мл). На патогенную неспецифическую флору не действует. Протионамид хорошо проникает в клетки, в частности в макрофаги. Активность препарата более высока в кислой среде. Применение в комбинации с другими противотуберкулезными средствами снижает вероятность развития резистентности МБТ.

Пиразинамид

Мишенью пиразинамида является ген синтазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Хорошо проникает в туберкулёзные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулёмах. 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 нетуберкулёзные патогенные микроорганизмы не действует.

Этамбутол

Этамбутол – противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически, эффективен в отношении типичных и атипичных микобактерий туберкулеза. Механизм действия препарата связан с нарушением синтеза РНК в бактериальных клетках, он подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в неё миколиевых кислот. Этамбутол активен в отношении быстро- и медленнорастущих атипичных микобактерий. МПК этамбутола составляет – 0,78-2,0 мг/л. На нетуберкулёзные патогенные микроорганизмы этамбутол не действует.

Фармакокинетика:

Ломефлоксацин

Приём ломефлоксацина внутрь совместно с препаратами, входящими в состав КОМБИТУБ-Нео®, не влияет на скорость его всасывания из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Биодоступность ломефлоксацина – более 90%. Препарат после приёма внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) после приема внутрь 400 мг составляет 5,1 мг/л, время достижения C_{max} – 1-1,5 ч. Длительно циркулирует в организме: период полувыведения ($T_{1/2}$) – 8-9 часов. Связь с белками крови незначительная – 10%. Хорошо проникает в различные органы и ткани, где создаются концентрации, в 2-7 раз превышающие плазменные. Незначительная часть

препарата подвергается метаболизму с образованием метаболитов. Средний почечный клиренс – 145 мл/мин. У пожилых пациентов плазменный клиренс уменьшается на 25%. При снижении клиренса креатинина (КК) до 10-40 мл/мин/1,73 кв. м $T_{1/2}$ увеличивается. Почками путем канальцевой секреции выводится 70-80% (преимущественно в неизмененном виде, 9% – в виде глюкуронидов, 0,5% – в виде др. метаболитов), кишечником – 20-30%.

Протионамид

Протионамид быстро всасывается в ЖКТ. C_{max} препарата достигается через 2-3 часа после его приёма. Величина C_{max} в плазме крови соответствует 4,5 мкг/мл, что превышает бактериостатическую концентрацию протионамида. Хорошо всасывается в кислой среде. Проникает во все ткани и жидкости организма, в том числе в спинномозговую жидкость (при воспалении мозговых оболочек), в туберкулёзные очаги, в полости и инкапсулированные образования. Биотрансформируется в печени, частично превращаясь в активный метаболит – сульфоксид. Выводится частично почками – до 18,5%. Остальная лекарственная часть выводится с желчью.

Пиразинамид

После приема КОМБИТУБ-Нео® C_{max} пиразинамида в плазме крови достигает 12,0-14,0 мкг/мл через 2 часа. $T_{1/2}$ препарата составляет в среднем 10-12 часов. Пиразинамид хорошо проникает в органы, ткани и жидкие среды организма, в том числе в лимфатические узлы и цереброспинальную жидкость. Метаболизируется в печени. Основной метаболит пиразинамида – пиразиноевая кислота обладает противотуберкулёзной активностью. Около 10-20% препарата связывается с белками плазмы. Выводится почками (в неизмененном виде – около 10%; в виде метаболитов – около 70%).

Этамбутол

C_{max} препарата в плазме (60%) достигается через 2 часа. $T_{1/2}$ – 5-6 часов. В среднем 25% препарата связывается с белками плазмы.

Этамбутол хорошо проникает в различные органы и биологические жидкости за исключением асцитической, плевральной и ликвора. Частично метаболизируется в печени (15%) с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками – 80-90% (50% – в неизмененном виде, 15% – в виде неактивных метаболитов) и кишечником – 10-20% (в неизмененном виде). Проникает в грудное молоко.

Показания к применению:

- распространенные формы туберкулеза легких и внелегочного туберкулеза (все формы) с бактериовыделением у больных с лекарственной устойчивостью;
- туберкулез с сопутствующими воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к ломефлоксацину (в т.ч. к другим фторхинолонам), протионамиду, пиразинамиду, этамбутолу и другим компонентам препарата;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. в состав препарата входит лактоза);
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- язвенный колит;
- острый гастрит;
- острый гепатит, цирроз печени;
- заболевания центральной нервной системы (эпилепсия и другие болезни со склонностью к судорожным припадкам);
- заболевания органа зрения (неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз);
- подагра;
- тромбофлебит;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет (период формирования и роста скелета).

С осторожностью следует ограничивать пребывание на солнце больных. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста, в связи с повышенным риском развития токсических явлений. Церебральный атеросклероз, удлинение интервала Q-T, одновременный прием антиаритмических лекарственных средств IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (амиодарон, соталол), почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин), синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T (тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные препараты, в т.ч. астемизол,

терфенадин, эбастин), сахарный диабет, тяжелая печеночная недостаточность, гиперурикемия.

Способ применения и дозы:

Внутрь, суточная доза препарата делится на два приёма. Таблетки необходимо после приёма пищи запивать 1 стаканом воды. Дозирование осуществляется по ломефлоксацину, пациентам с массой тела до 40 кг назначается 10 мг/кг или 2 таблетки препарата, с массой тела более 40 кг – 13,2 мг/кг. Суточная доза при массе тела свыше 60 кг не должна превышать 5 таблеток. Длительность терапии - 3 месяца (интенсивная фаза лечения).

Для лечения распространенных форм туберкулеза легких и внелегочного туберкулеза (все формы) с бактериовыделением у больных с лекарственной устойчивостью назначают 10 мг/кг массы тела, для лечения туберкулеза с сопутствующими воспалительными заболеваниями, вызванными неспецифической патогенной флорой, чувствительной к ломефлоксацину – 13,2 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток.

Одновременно с КОМБИТУБ-Нео® показано назначение пиридоксина до 60 мг в сутки за 2 приема.

Побочные действия:

Побочные эффекты при лечении препаратом КОМБИТУБ-Нео® определяются входящими в его состав активными ингредиентами.

Ломефлоксацин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, гастралгия, боль в животе, диарея или запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит.

Со стороны нервной системы: страх, дискинезия, «кошмарные» сновидения, беспокойство, сонливость, периферическая сенсорная и сенсорно-моторная невропатия, повышенная утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение.

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

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная слабость, тендинит, обострение миастении, артралгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине и груди.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов ЖКТ, тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, эозинофелия, удлинение протромбинового времени, гемолитическая анемия, снижение содержания гемоглобина, пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение, лимфоаденопатия.

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

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование сердечной недостаточности и стенокардии, инфаркт миокарда, сосудистый коллапс, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия, флебит, удлинение интервала Q-T.

Аллергические реакции: анафилаксия, кожный зуд, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Влияние на плод: фетотоксичное действие (артропатия).

Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, суперинфекция.

Протионамид

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, головокружение, сонливость, головная боль, астения, парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

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 центральной нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессия; в отдельных случаях – галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

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

Этамбутол

Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени – повышение активности "печеночных" трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: фотосенсибилизация, гиперурикемия, подагра.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, нарушение функции печени, периферическая нейропатия, невнятная речь, спутанность сознания, нарушение зрения и слуха, судороги, угнетение дыхания, отек легких, ступор, кома.

Лечение: симптоматическое – промывание желудка, назначение активированного угля, форсированный диурез, искусственная вентиляция лёгких, внутривенно барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия гидрокарбонат при развитии метаболического ацидоза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ломефлоксацин

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

Совместное применение с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина. Сукральфат и антацидные средства, содержащие магний или алюминий, формируют хелатообразующие комплексы с ломефлоксацином. Применение этих средств должно проводиться за 4 часа до или через 2 часа после приёма ломефлоксацина.

Применение рифампицина противопоказано.

Не влияет на фармакокинетику изониазида. Не взаимодействует с теофиллином, кофеином. Повышает активность пероральных антикоагулянтов и увеличивает токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов. Отсутствует перекрестная устойчивость с пенициллинами, цефалоспоринами, аминогликозидами, котримоксазолом, метронидазолом. Витамины с минеральными добавками следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения ломефлоксацина. Совместное применение с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (амиодарон, соталол), тетрациклическими антидепрессантами, нейролептиками и другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал Q-T, может вызвать удлинение интервала Q-T.

Протионамид

Протионамид снижает эффективность гипотензивных лекарственных средств. Совместим с изониазидом, пиразинамидом, циклосерином и другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме крови.

Пиразинамид

Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его экскрецию. Вероятность развития гепатотоксического действия увеличивается при совместном применении с рифампицином. При одновременном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие ломефлоксацина.

Этамбутол

Приём этамбутола с аминогликозидами, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия препарата. Усиливает эффекты противотуберкулезных лекарственных средств, нейротоксичность ципрофлоксацина, аспарагиназы, метотрексата.

Особые указания:

Ломефлоксацин вызывает фототоксические эффекты.

Фторхинолоны могут вызвать разрывы связок. При возникновении тендинита препарат следует отменить. Для профилактики кандидамикоза рекомендуется прием противогрибковых препаратов.

В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного УФ-излучения. При первых признаках фотосенсибилизации (повышение чувствительности кожи, ожог, гиперемия, отек, появление волдырей, сыпи, зуда, дерматита) или гиперчувствительности, проявлениях нейротоксичности (возбуждение, судороги, тремор, светобоязнь, спутанность сознания, токсические психозы, галлюцинации) терапию необходимо прекратить

Перед началом лечения рекомендуется проведение офтальмологического обследования пациента, которое включает в себя определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения и офтальмоскопию.

Во время лечения необходим регулярный контроль офтальмолога (не реже одного раза в месяц).

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови.

Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола.

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходимо ежемесячно контролировать функцию печени и концентрацию мочевой кислоты в крови.

Необходимо ежемесячно контролировать активность «печеночных» трансаминаз, гамма-глутаматтрансферазы и щелочной фосфатазы. У больных сахарным диабетом необходим контроль концентрации глюкозы в крови не реже одного раза в месяц.

При появлении пеллагроподобных побочных эффектов, препарат следует отменить.

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг+188 мг+400 мг+360 мг.

Первичная упаковка:

- по 10 таблеток помещают в стрипы Ал.- полиэтиленовый/ал.- полиэтиленовый;
- по 10 таблеток помещают в блистеры Ал./ПВХ.

Вторичная упаковка:

- по 4, 6, 10 стрипов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку;
- по 4, 6, 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения:

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

Срок годности:

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска:

По рецепту.

Производитель:

«Симпекс Фарма Пвт. Лтд.»

Б-4/160, Сафдарджанг Энкл., Нью Дели – 110 029, Индия

Место производства:

Сек-35, Бегампур Хатола Инд.Ареа, Гургаон – 122 001, Индия.

Эксклюзивный поставщик:

ЗАО «КОРАЛ-МЕД»

119571, г. Москва,

ул. 26-ти Бакинских комиссаров, д. 9, оф. 62,

тел.: (495) 935-76-65, факс: (495) 434-44-41.

Представитель фирмы SIMPEX PHARMA INDIA New Delhi Е.Е. Киселева