

Инструкция по применению препарата

Протиокомб

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: P N003650/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Протиокомб

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:
Ломефлоксацин + Пиразинамид + Протионамид + Этамбутол + Пиридоксин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

активные вещества: протионамид в пересчете на 100% вещество – 150 мг, ломефлоксацина гидрохлорид в пересчете на 100% вещество – 221 мг, что эквивалентно 200 мг ломефлоксацина, 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: крахмал прежелативизированный 50,9 мг, макрогол 6000 3,6 мг, повидон (Коллидон 90 F) 11 мг, кроскармеллоза натрия 40,5 мг, кремния диоксид коллоидный 6 мг, магния стеарат 12 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 40,2 мг, макрогол 6000 4,8 мг, глицерол 4,2 мг, тальк 6 мг, титана диоксид 1,8 мг, краситель солнечный закат желтый (Си ко вит желто-оранжевый) 3 мг

ОПИСАНИЕ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до темно-оранжевого цвета, овальной формы, двояковыпуклые. На изломе таблетка желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противотуберкулезное средство комбинированное

КОД АТХ: J04AM

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Комбинированный противотуберкулезный препарат.

Ломефлоксаин – 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-л актам азы, 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: А, В, 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.

Протионамид – аналог этионамида, применяется более широко в связи с меньшей токсичностью и несколько большей антимикробной активностью. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) – 0,6-3,2 мкг/мл. Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важным структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза (МБТ), антагонист никотиновой кислоты. В высоких концентрациях действует бактерицидно, нарушая синтез белка микробной клетки. Эффективен в отношении МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам 1 ряда. Влияет как на вне-, так и на внутри клеточные расположенные микобактерии. Мало активен в отношении *Mycobacterium bovis*, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов (МПК – 20-30 мкг/мл). На патогенную неспецифическую флору не действует. Проникает в клетки, в частности в макрофаги. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Развитие устойчивости МБТ к протионамиду при монотерапии развивается быстро (через 2 мес у 32%, 4 мес – у 82%). При комбинированной терапии устойчивость может развиваться к 6 месяцу (до 15%).

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 – пиразиновую 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, этионамиду, канамицину. МПК-0,78-2 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует. Пиридоксин – витамин В6, 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 гидроксильированных аминокислот.

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

Фармакокинетика.

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 полу выведения ($T_{1/2}$) – 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 неизменном виде, 9% – в виде глюкуронидов, 0,5% – в виде других метаболитов); через кишечник – 20-30%.

Протионамид. Абсорбция в желудочно-кишечном тракте – быстрая. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 2-3 ч. Легко проникает в здоровые и патологически измененные ткани (туберкулезные очаги, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, спинномозговая жидкость при менингите). Метаболизируется в печени (один из метаболитов – сульфоксид, обладает туберкулостатической активностью). Выводится почками и с желчью (15-20% в неизменном виде).

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 – пиразиновая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиновую 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 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%. 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

Множественно-резистентный туберкулез с умеренной устойчивостью МБТ (изониазид – до 10, рифампицин – до 40, этамбутол – до 2 мкг/мл), быстро прогрессирующий туберкулез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, детский возраст (до 18 лет), беременность, период лактации.

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 органов зрения (воспаление зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз); подагрический артрит, хроническая почечная недостаточность, тромбоз, гиперурикемия, печеночная недостаточность; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. 1 раз в сутки после еды с полным стаканом воды, предпочтительно в утренние часы. Дозирование осуществляется по ломефлоксацину -13,2 мг/кг, но не более 5 таблеток. Курс лечения – 3 мес. При необходимости можно сочетать со стрептомицином или канамицином внутримышечно – 16 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость слизистых оболочек полости рта или гиперсаливация, боль в животе, гиперсекреция соляной кислоты, диарея или запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, дисфагия, изменение цвета языка, «металлический» привкус во рту, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, нарушение функции печени (болезненность в области печени, гепатомегалия, желтуха, «желтая» атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны нервной системы и органов чувств: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания, судороги, гиперкинезы, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение, 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), боль и шум в ушах, боль в глазах.

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

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, подагра, гипотиреоз.

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

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

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобный синдром, респираторные инфекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование сердечной недостаточности и стенокардии, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия, флебит, ортостатическая гипотензия, васкулит.

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

Прочие: усиление потоотделения, озноб, жажда, суперинфекция, гипертермия, акне, гиперурикемия, 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, симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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 пиперазиномидом.

Совместное применение препарата с пробенецидом замедляет выведение ломефлоксацина; с рифампицином приводит к снижению противомикробной активности этой комбинации в отношении МБТ из-за существующего между ломефлоксацином и рифампицином антагонизма на микробном уровне.

Пиперазинимид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение.

Вероятность развития гепатотоксического действия пиперазинида увеличивается при совместном применении с рифампицином.

При одновременном применении пиперазинида с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций.

Пиперазинимид усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Протионамид совместим с изониазидом, пиперазинимидом, циклосерином и другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.

Антациды снижают всасываемость протионамида. Протионамид снижает эффективность гипотензивных лекарственных средств.

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 противомикробную активность препаратов, входящих в состав препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного 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 печени и почек, функцию органов зрения, картину периферической крови, активность аланинаминотрансферазы и концентрацию мочевины 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, 200 мг + 370 мг + 150 мг + 325 мг + 10 мг. По 50 или 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

2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.