МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N003363/01-270819
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Изокомб®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Изокомб®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Изониазид + Пиразинамид + Рифампицин + Этамбутол + [Пиридоксин]

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующие вещества: изониазид – 60 мг, пиразинамид – 300 мг, рифампицин – 120 мг, этамбутола гидрохлорид – 225 мг, пиридоксина гидрохлорид – 20 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, крахмала гликолат натрия, тальк, магния стеарат, опадрай коричневый 04B56936.

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

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное средство комбинированное.

Код АТХ: J04AM06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Изокомб® представляет собой пятикомпонентный препарат, содержащий фиксированное количество изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола и пиридоксина гидрохлорида.

Изониазид

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 разветвлённой 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.

Пиразинамид

Пиразинамид – противотуберкулезный препарат. Действует на внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis. В зависимости от концентрации и чувствительности может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие. По туберкулостатической активности более активен, чем аминосалициловая кислота, хотя уступает изониазиду, стрептомицину, рифампицину. Действует на Mycobacterium tuberculosis, устойчивые к другим противотуберкулезным препаратам II ряда. Пиразинамид хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Его антибактериальная активность не снижается в кислой среде казеозных масс, в связи с чем его часто назначают при казеозном лимфадените, туберкуломе и казеозно-пневмонических процессах. В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность развития которой снижает комбинирование с другими противотуберкулезными препаратами.

Рифампицин

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное средство I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на Mycobacterium tuberculosis и Mycobacterium leprae. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимиразу микроорганизмов. При монотерапии рифампицином относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Этамбутол

Этамбутол – это химиотерапевтическое средство, обладающее бактериостатическим действием в отношении Mycobacterium tuberculosis. Механизм действия препарата связан с нарушением синтеза РНК в бактериальных клетках. Воздействует на внутриклеточные и

внеклеточные виды бактерий. Первичную устойчивость к этамбутолу имеет около 1% пациентов.

Пиридоксин

Пиридоксин действует как коэнзим, участвуя в биохимических реакциях, включая метаболизм аминокислот и гликогена, в синтезе нуклеиновых кислот, гемоглобина, сфингомиелина и других сфинголипидов, в синтезе медиатора серотонина, дофамина, норэфедрина и гамма-аминомасляной кислоты. Пиридоксин обладает антинейротоксическим действием. Применение пиридоксина уменьшает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Фармакокинетика

Изониазид

Изониазид быстро всасывается после приема внутрь, однако при одновременном приеме препарата с пищей его абсорбция и биодоступность снижаются. После однократного приема внутрь 300 мг изониазида максимальные концентрации в плазме отмечаются через 1-2 часа. Максимальная концентрация после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3-7 мкг/мл.

Связь с белками плазмы – до 10%. Изониазид хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма, включая кости и спинномозговую жидкость. Изониазид ацетилируется и гидролизуется в печени. Ацетилирование – это основной путь метаболизма изониазида. Скорость ацетилирования зависит от индивидуальных особенностей пациента. У людей с «медленным» ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Период полувыведения (T1/2) составляет 0,5-1,6 часа («быстрые ацетиляторы») или 2-5 часов («медленные ацетиляторы»). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью. При нарушении функции печени T1/2 изониазида удлиняется. Метаболиты изониазида не обладают антимикробной активностью.

В течение 24 часов с мочой выводится 75-95% от введенной дозы в виде метаболитов (N-ацетилизониазид и др.). Часть изониазида выводится почками в неизмененном виде: до 12% при быстром ацетилировании и до 27% при медленном ацетилировании. Изониазид удаляется из крови во время гемодиализа; 5-ти часовой гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% изониазида. При выраженной почечной недостаточности у пациентов с медленным ацетилированием возможна кумуляция препарата.

Пиразинамид

Пиразинамид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После перорального приема дозы 500 мг, максимальная концентрация пиразинамида в плазме

крови составляет 9-12 мкг/мл и достигается в течение 2 часов, через 8 часов и 24 часа концентрация составляет 7 мкг/мл и 2 мкг/мл соответственно. Пиразинамид проникает в ткани и жидкие среды организма, в т.ч. в печень, легкие, почки, цереброспинальную жидкость. Связь с белками плазмы крови 10-20%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – пиразиноевой кислоты, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения (T1/2) пиразинамида составляет 9-10 ч у пациентов, функция печени и почек которых не нарушены. Экскретируется преимущественно почками (3% — в неизмененном виде, 33% — в виде пиразиноевой кислоты и 36% — в виде других метаболитов). В течение 24 часов, около 70% пероральной дозы выводится почками. Выводится при гемодиализе.

Рифампицин

Абсорбция – быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг максимальная концентрация (Cmax) – 10 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (TCmax) – 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 первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятна также индукция и ферментов стенки кишечника. Период полувыведения (T1/2) после приема внутрь 300 г – 2,5 ч, 600 мг – 3-4 ч, 900 мг – 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и T1/2 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 неизмененном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет 4-20%. У пациентов с нарушениями выделительной функции почек T1/2 удлиняется только в тех случаях, когда его дозы превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями

функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение T1/2.

Этамбутол

Абсорбция – высокая; биодоступность – 75-80%. После приема внутрь в дозе 25 мг/кг максимальная концентрация в плазме достигается за 2-4 часа и составляет 1-5 мкг/мл, через 24 часа – концентрация составляет менее чем 1 мкг/мл.

На 20-30% связывается с белками плазмы.

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. Этамбутол проникает через плаценту. В крови плода концентрация этамбутола составляет примерно 30% от концентрации в крови матери.

Этамбутол частично метаболизируется в печени до производных дикарбоксиловой кислоты (неактивные метаболиты). Период полувыведения составляет 3-4 часа, а при почечной недостаточности удлиняется до 8 часов. Выводится почками – 80-90% (50% – в неизмененном виде, 15% – в виде неактивных метаболитов) и кишечником – 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

Лечение всех форм туберкулеза, вызванных чувствительной к изониазиду, этамбутолу, пиразинамиду, рифампицину M.tuberculosis, в составе комбинированной терапии.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства по правилам применения антибактериальных препаратов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к изониазиду, пиразинамиду, рифампицину, этамбутолу, пиридоксину или любому другому компоненту препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 13 лет;
- заболевания органов зрения (диабетическая ретинопатия, неврит зрительного нерва, воспалительные заболевания глаз, катаракта);
- эпилепсия, эпилептический синдром;
- легочно-сердечная недостаточность II-III степени;
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести;
- заболевания печени в стадии обострения;
- цирроз печени;
- недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит;
- лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом;
- бронхиальная астма;
- псориаз;
- подагра;
- гиперурикемия;
- тромбофлебит;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелая коронарная недостаточность;
- микседема;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- хроническая почечная недостаточность;
- противопоказан одновременный прием с ритонавиром, саквинавиром, атазанавиром, дарунавиром, фосампренавиром, типранавиром, ампренавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром.

С осторожностью

Алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, возраст старше 35 лет, пожилой возраст, длительный прием других потенциально гепатотоксических лекарственных средств, отмена терапии изониазидом в анамнезе, периферическая нейропатия, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой

системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз, сахарный диабет, истощение, порфирия, психические заболевания в анамнезе, «медленные ацетиляторы», женский пол.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым и детям с 13 лет. Препарат дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток.

Препарат принимается натощак 1 раз в сутки за 30-40 минут до завтрака. Общая длительность лечения от 2 до 4 месяцев в зависимости от характера туберкулезного процесса. При массе тела > 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида – 10 мг/кг). По показаниям Изокомб® сочетается со стрептомицином (внутримышечно в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки).

Расчет дозы прочих компонентов комбинированной лекарственной терапии туберкулеза (изониазид, пиразинамид, этамбутол) должен проводиться лечащим врачом с учетом приема препарата Изокомб® индивидуально для каждого пациента на основании действующих руководящих документов по лечению туберкулеза. При необходимости прочие компоненты комбинированной лекарственной терапии туберкулеза могут быть назначены в форме моно-препаратов в дополнение к препарату Изокомб®.

Пациентам с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью препарат противопоказан.

Пациентам с печеночной недостаточностью

Изокомб® оказывает гепатотоксическое действие, поэтому пациентам с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести назначается при строгом мониторинге «печеночных» ферментов и использовании гепатопротекторов (также см. раздел «Особые указания»). Применение препарата Изокомб® противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Побочное действие

Изониазид

Связанные с изониазидом нежелательные явления, в основном, зависят от возраста и дозы и более выражены у «медленных ацетиляторов».

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении изониазида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин – дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – экзантема (в том числе угревидная, особенно у молодых пациентов), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, лихорадка, астма, миалгия и артралгия, анафилактические реакции, анафилактический шок, системная красная волчанка, волчаноподобный синдром, лимфоаденопатия.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – в основном обратимые гиперфункция коры надпочечников (синдром Иценко-Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами/гинекомастией у мужчин).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гипогликемия; частота неизвестна – гипергликемия, метаболический ацидоз, пеллагра (дефицит никотиновой кислоты). Дефицит никотиновой кислоты может быть связан с вызываемым изониазидом дефицитом пиридоксина, который влияет на превращение триптофана в никотиновую кислоту.

Нарушения психики: частота неизвестна – психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – периферическая полинейропатия с парестезией, сенсорные нарушения, головная боль, головокружение; частота неизвестна – судороги, сонливость, летаргия. Гиперрефлексия чаще возникает в дозах 10 мг/кг массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – атрофия зрительного нерва; частота неизвестна – неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – глухота, шум в ушах, вертиго. О данных эффектах сообщалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Вертиго чаще возникает в дозах 10 мг/кг массы тела.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – аритмия, повышение или снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота); частота неизвестна – панкреатит (см. раздел «Особые указания»), сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто – гепатит; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в том числе, с летальным исходом).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечный тремор; частота неизвестна – ревматический синдром, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – гломерулонефрит (в основном обратимый), дизурия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS – синдром).

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Пиразинамид

Нарушения со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, слабость, повышенная возбудимость, депрессии, в отдельных случаях галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, эпигастральные боли, обострение пептической язвы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени (отсутствие аппетита, болезненность в правом подреберье, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны иммунной системы: кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гиперурикемия, обострение подагры.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, интерстициальный нефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гипертермия, акне, фотосенсибилизация, лихорадка.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации сывороточного железа, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

Рифампицин

Инфекционные и паразитарные заболевания: псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопеническая пурпура (при интермиттирующей терапии), тромбоцитопения и лейкопения, эозинофилия, агранулоцитоз, острая гемолитическая анемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индукция порфирии.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка, волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны эндокринной системы: надпочечниковая недостаточность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперурикемия, обострение подагры.

Нарушение психики: дезориентация, психозы.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, атаксия, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: снижение остроты зрения, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, шок.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: дискомфорт в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, гипербилирубинемия, желтуха, гепатомегалия, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема (включая синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайела и васкулит).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миопатия, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: при применении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: дисменорея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: на фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет; может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: рифампицин влияет на результаты микробиологических методов определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Этамбутол

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок, эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезный дерматит, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакция фотосенсибилизации.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (вплоть до летального исхода), повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха.

Нарушения со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, судороги, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, ограничение поля зрения, нарушение цветоощущения (в основном зеленого и красного), цветовая слепота, центральная или

периферическая скотома), кровоизлияние в сетчатку.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит, инфильтраты в легких с/без эозинофилией.

Прочие: повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, обострение подагры, интерстициальный нефрит, боли в суставах, повышение температуры тела.

Пиридоксин

Гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавливания в конечностях (симптом «чулок» и «перчаток»), снижение лактации.

Передозировка

Симптомы: заторможенность, смазанность речи, атаксия, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение печени, желтуха, периорбитальный отек или отечность лица, «синдром красного человека» (красно-оранжевое окрашивание кожи, слизистых оболочек и склер), отек легких, летаргия, спутанность сознания, декомпенсированный ацидоз, судороги.

Лечение: симптоматическое, зондовое промывание желудка и энтеросорбция, форсированный диурез, противосудорожная терапия (диазепам), коррекция ацидоза.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Изониазид

Одновременный прием изониазида с определенными лекарственными препаратами может привести к усилению или ослаблению эффекта.

Изониазид ингибирует изоферменты CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 и CYP3A системы цитохрома Р450 печени, что может привести к замедлению выведения лекарственных препаратов, метаболизирующихся этими ферментами.

Введение других лекарственных препаратов может влиять на метаболизм изониазида.

У «медленных ацетиляторов» и у пациентов, одновременно применяющих аминосалициловую кислоту, тканевые концентрации изониазида могут быть повышены и увеличена частота побочных эффектов.

Возможные взаимодействия представлены ниже:

Действующее вещество	**Вид взаимодействия**	**Клиническое последствие**
Альфа-1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в крови	Мониторинг гемодинамики в начале терапии

Ингибиторы алкогольдегидрогеназы		
Дисульфирам	Повышение активности дофамина из-за ингибирования метаболизма дофамина изониазидом и дисульфирамом	Необходим мониторинг неврологических изменений (таких как головокружение, атаксия, перепады настроения или изменения поведения), в этом случае терапию следует отменить или уменьшить дозу дисульфирама.
Анальгетики		
Ацетилсалициловая кислота	Возможно ослабление эффекта изониазида	Совместное применение не рекомендуется
Опиоиды (такие как морфин, фентанил, алфентанил, бупренорфин, метадон, кодеин)	Изониазид замедляет метаболизм опиоидов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы опиоидов
Парацетамол	Изониазид усиливает гепатотоксичность парацетамола	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг функции печени
Анестетики		
Изофлуран Энфлуран	Изониазид может увеличивать образование потенциально нефротоксического неорганического фтора как метаболита изофлурана и энфлурана (особенно у «быстрых ацетиляторов»), усиление нефротоксичности	Контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после хирургического вмешательства
Общие анестетики	Возможно усиление гепатотоксичности изониазида	Мониторинг функции печени
Антиастматические средства		
Теофиллин	Изониазид замедляет метаболизм теофиллина	Контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови, в частности после прекращения применения изониазида, коррекция дозы теофиллина
Антибиотики		
Циклосерин / Теризидон	Усиление токсичности в отношении ЦНС циклосерина/теризидона	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС, при необходимости коррекция дозы циклосерина/теризидона

Рифампицин	Усиление гепатотоксичности изониазида и рифампицина	Мониторинг функции печени
Этионамид / Протионамид	Усиление токсичности в отношении ЦНС изониазида и этионамида / протионамида	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС
Противогрибковые средства		
Итраконазол	Снижение концентрации итраконазола в крови	Неэффективность лечения, совместное применение не рекомендуется
Кетоконазол	Снижение концентрации кетаконазола в крови	Необходим мониторинг эффективности кетоконазола, при необходимости – коррекция дозы кетоконазола
Антихолинергические средства		
Атропин	Усиление токсичности атропина	Совместное применение не рекомендуется
Дарифенацин	Изониазид может замедлять выведение дарифенацина	Возможно усиление эффекта дарифенацина, при необходимости коррекция дозы дарифенацина
Антидепрессанты		
Циталопрам	Изониазид может замедлять выведение циталопрама	Усиление кардиотоксичности, при необходимости – коррекция дозы циталопрама; гипокалиемия и гипомагниемия должны быть скорректированы до начала лечения и регулярно контролироваться
Гипогликемические средства		
Инсулин и производные/ Ингибиторы альфа-глюкозидазы/ Производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глиниды, инкретиномиметики, ингибиторы ДПП4	Нарушение эффекта гипогликемических препаратов	Мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности гипогликемических препаратов, при необходимости коррекция дозы

Противоэпилептические средства		
Карбамазепин	Изониазид замедляет метаболизм карбамазепина, возможно усиление гепатотоксичности	Необходим клинический мониторинг, контроль концентрации карбамазепина и функции печени, при необходимости коррекция дозы карбамазепина
Фенитоин	Изониазид замедляет метаболизм фенитоина	Необходим мониторинг побочных эффектов, определение концентрации гидантоина в крови, при необходимости коррекция дозы фенитоина, рекомендуется контроль концентрации фенитоина после отмены изониазида
Примидон	Изониазид замедляет метаболизм примидона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы примидона
Вальпроевая кислота	Токсичность изониазида и вальпроевой кислоты может быть усилена путем взаимного взаимодействия	Необходим мониторинг побочных эффектов, особенно в начале и в конце терапии, при необходимости коррекция дозы вальпроевой кислоты
Этосуксимид	Изониазид замедляет метаболизм этосуксимида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы этосуксимида
Антикоагулянты		
Варфарин и другие кумарины/ Производные индандиона	Изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышение склонности к кровотечению	При одновременном применении контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии изониазидом, при необходимости коррекция дозы антикоагулянтов
Противопаркинсонические средства		
Леводопа	Уменьшение AUC (площади под фармакокинетической кривой) леводопы, увеличение риска периферической нейропатии за счет леводопы и изониазида	Потеря эффективности леводопы, двигательное беспокойство, тремор, общее ухудшение симптомов паркинсонизма; при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить

Противопротозойные		
Хлорохин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет хлорохина и изониазида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Галофантрин	Снижение метаболизма галофантрина, повышение концентрации галофантрина в плазме	Необходим мониторинг побочных эффектов со стороны сердца, мониторинг ЭКГ до, во время и после окончания терапии
Бета-адреноблокаторы		
Пропранолол	Пропранолол может снижать плазменный клиренс изониазида	Возможно небольшое повышение концентрации изониазида в плазме крови, клиническая значимость, вероятно, низкая
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации маравирока	При необходимости коррекция дозы маравирока
Глюкокортикостероиды		
Будесонид	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации будесонида	Возможно усиление эффекта будесонида при длительной терапии
Преднизолон	Преднизолон может снижать плазменные концентрации изониазида	Возможно снижение эффекта изониазида, при необходимости требуется коррекция дозы изониазида
Антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов		
Алосетрон	Повышение концентрации алосетрона в плазме	Совместное применение не рекомендуется
Иммуномодуляторы		
Вакцина БЦЖ	Потеря эффекта вакцины (включая применение в терапии рака мочевого пузыря)	Совместное применение не рекомендуется
Интерферон бета-1а	Усиление гепатотоксичности изониазида и интерферона бета-1а	Необходим мониторинг функции печени, если АЛТ в 5 раз > нормы, рекомендуется снижение дозы интерферона бета-1а, которая снова может быть увеличена после нормализации АЛТ

Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	Изониазид может влиять на концентрацию циклоспорина в плазме крови	Мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови, при необходимости коррекция дозы циклоспорина
Лефлуномид / Терифлуномид	Повышение риска гепатотоксичности за счет изониазида и лефлуномида / терифлуномида	Повышенный риск гепатотоксичности, активность «печеночных» ферментов и концентрацию билирубина следует измерять до начала терапии лефлуномидом /терифлуномидом, затем ежемесячно в течение первых 6 месяцев терапии, а затем через каждые 6-8 месяцев. Пациенты с печеночной недостаточностью или повышенной активностью трансаминаз (АЛТ в 2 раза > нормы) не должны принимать лефлуномид/терафлуномид. При АЛТ в 3 раза > нормы необходимо отменить терапию и вывести активный метаболит лефлуномида с помощью колестирамина или активированного угля, еженедельный контроль, при необходимости повторить прием адсорбентов
Талидомид	Риск периферической нейропатии за счет талидомида и изониазида	Ежемесячный мониторинг побочных эффектов в первые 3 месяца лечения, электрофизиологические тесты до и после 6 месяцев лечения, возможна отмена терапии при появлении признаков нейропатии
Гиполипидемические средства		
Флувастатин Симвастатин Правастатин Аторвастатин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида и флувастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина	При признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить

Ингибиторы МАО		
Транилципромин Моклобемид	Изониазид снижает метаболизм транилципромина и моклобемида (клинически значимо только у «медленных ацетиляторов»)	Возможно повышение эффективности транилципромина и моклобемида у «медленных ацетиляторов», мониторинг побочных эффектов
Миорелаксанты		
Тизанидин	Изониазид может замедлять метаболизм тизанидина, повышение концентрации тизанидина в плазме	Совместное применение не рекомендуется, усиление кардиотоксичности и токсичности в отношении ЦНС, усиление эффекта тизанидина
Хлорзоксазон	Снижение клиренса, повышение концентрации в плазме, и увеличение AUC (около 125%) хлорзоксазона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы хлорзоксазона
Нейролептики		
Галоперидол	Изониазид может замедлять метаболизм галоперидола	Необходим мониторинг неврологического статуса, при необходимости коррекция дозы галоперидола
Пимозид	Изониазид может замедлять метаболизм пимозида, повышение концентрации пимозида в плазме	Совместное применение не рекомендуется, тяжелые побочные эффекты со стороны сердца
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз	Повышение риска гепатотоксичности за счет эфавиренза и изониазида	Необходимо тестирование функции печени до и во время лечения
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин Ставудин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида, диданозина и ставудина	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить или снизить дозы изониазида, диданозина или ставудина
Залцитабин	Повышение клиренса изониазида в 2 раза	Необходим мониторинг эффективности изониазида

Антагонисты опиоидных рецепторов		
Налтрексон	Повышение риска гепатотоксичности за счет налтрексона и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо тестирование функции печени
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Рофлумиласт	Изониазид может увеличивать биодоступность рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта	Возможно повышение эффективности рофлумиласта
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM)		
Торемифен	Изониазид может увеличивать концентрацию торемифена в плазме	Регулярное измерение электролитов, общий анализ крови, проверка функции печени
Спазмолитики		
Толтеродин	Изониазид может увеличивать концентрации толтеродина в плазме	При необходимости снижение дозы толтеродина при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4, такими как изониазид (1 мг толтеродина 2 раза в день), необходим клинический мониторинг
Симпатомиметики		
Адреналин, Норадреналин		Усиление побочных эффектов
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		
Клопидогрел	Изониазид уменьшает биоактивацию путем ингибирования CYP2C19 и тем самым снижает эффект клопидогрела	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг эффективности клопидогрела
Транквилизаторы		
Бензодиазепины (такие как диазепам, мидазолам, триазолам)	Изодиазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы бензодиазепинов
Витамины		
Витамин B6	Изониазид усиливает выведение пиридоксина	Рекомендуется профилактическое введение пиридоксина во время терапии изониазидом

Витамин D	Изониазид снижает плазменную концентрацию витамина D	В случае приема препаратов, содержащих витамин D, необходим контроль сывороточной концентрации кальция, сывороточной концентрации фосфатов, а также функции почек, при необходимости коррекция дозы витамина D
Никотиновая кислота	Изониазид снижает концентрацию никотиновой кислоты (ингибирования включения никотиновой кислоты в никотинамидадениндинуклеотид)	нет
Цитостатики		
Бендамустин	Изониазид увеличивает концентрацию бендамустина в плазме	Эффект бендамустина следует тщательно контролировать на наличие признаков токсичности, таких как лейкопения, инфекции, тромбоцитопения, кровотечение, анемия и нейтропения, при необходимости коррекция дозы бендамустина
Клофарабин	Усиление гепатотоксичности клофарабина и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходим мониторинг функции печени
Гефитиниб	Изониазид может замедлять метаболизм гефитиниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы гефитиниба
Метотрексат	Усиление гепатотоксичности метотрексата и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо контролировать показатели функции печени

Пазопаниб	Изониазид может замедлять метаболизм пазопаниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, измерение электролитов, ЭКГ, тесты функции печени, до и во время лечения, при необходимости коррекция дозы пазопаниба
Тиогуанин	Усиление гепатотоксичности тиогуанина и изониазида	Тестирование функции печени
Антациды		
Антациды (особенно алюминийсодержащие)	Снижение абсорбции и концентрации изониазида в крови	Следует избегать совместного применения, антациды следует принимать не ранее, чем через 1 час после приема изониазида
Другие		
Хенодезоксихолевая кислота	Метаболизм (ацетилирование) и экскреция изониазида могут быть увеличены	Совместное применение не рекомендуется

Взаимодействие с пищей и напитками.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Всасывание изониазида ухудшается после приема пищи, особенно углеводов.

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 моноаминооксидазы (МАО) и диаминооксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Влияние на лабораторные показатели

Изониазид может привести к ложноположительным результатам определения глюкозы крови с использованием медного реактива; на ферментативные тесты определения глюкозы не влияет.

Пиразинамид

Повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение. Усиливает гепатотоксичность изониазида.

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

Необходим мониторинг функции печени.

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.

Пиразинамид может повышать концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и снижать эффективность препаратов для лечения подагры, таких как аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфинпиразон.

При одновременном применении с пиразинамидом концентрации в крови и эффективность циклоспорина могут снижаться.

Рифампицин

Рифампицин вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р450, ускоряя метаболизм лекарственных средств, и соответственно снижает активность непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных препаратов, сердечных гликозидов (дигоксин и др.), антиаритмических лекарственных препаратов (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид, пропафенон), глюкокортикостероидов, дапсона, гидаитоинов (фенитоин), карбамазепина, буспирона, барбитуратов (фенобарбитал, гексобарбитал и др.), некоторых трициклических антидепрессантов (нортриптилин), противовирусных препаратов (в т.ч. нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ): зидовудин, ставудин и др.); (в т.ч. ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ): невирапин, делавирдин и др.), бензодиазепинов (диазепам и др.), теофиллина, хлорамфеникола, нейролептиков (галоперидол и др.), противогрибковых препаратов (итраконазол, тербинафин и др.), циклоспорина, азатиоприна, бета-адреноблокаторов (пропранолол и др.), блокаторов «медленных» кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем), гиполипидемических препаратов (симвастатин и др.), антималярийных препаратов (мефлохин и др.), цитостатиков (тамоксифен и др.), ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб и др.), лозартана, эналаприла, циметидина, тироксина, половых гормонов. Следует избегать совместного применения с ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, нелфинавир, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, саквинавир и типранавир, ампренавир, лопинавир). Рифампицин ускоряет метаболизм эстрогенов и гестагенов (уменьшается эффект пероральных контрацептивов).

При одновременном применении рифампицина (600 мг/сутки), ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (1000 мг), возможно развитие тяжелой гепатотоксичности. При совместном применении рифампицин значительно уменьшает плазменные концентрации атазанавира, дарунавира, фосампренавира, саквинавира и типранавира, ампренавира,

индинавира, лопинавира, нелфинавира, что может привести к снижению противовирусной активности.

Изониазил и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при применении одного рифампицина у больных с предшествующим заболеванием печени. Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм) увеличивает концентрацию рифампицина в крови.

Этамбутол

Одновременное назначение этамбутола и препаратов, обладающих нейротоксическим действием, может увеличивать вероятность развития неврита зрительного нерва и периферических невритов.

Гидроокись алюминия уменьшает всасывание этамбутола из пищеварительного тракта. Прием гидроокиси алюминия рекомендуется через 4 часа после приема этамбутола. Этамбутол изменяет метаболизм некоторых микроэлементов, главным образом цинка.

Пиридоксин

Усиливает действие диуретиков; ослабляет фармакологические эффекты леводопы. Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина. Пиридоксин сочетается с сердечными гликозидами (способствует повышению сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой, калия и магния аспарагинатом.

Особые указания

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с истощением, нарушениями функции печени и пациентам, принимающим другие потенциально гепатотоксические препараты.

Во время лечения препаратом пациенты должны воздерживаться от употребления алкоголя.

Пациенты, имеющие непереносимость этионамида, пиразинамида, никотиновой кислоты или других сходных по химической структуре веществ, могут иметь непереносимость в отношении изониазида.

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 у всех пациентов 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, женский пол, «медленные

ацетиляторы», истощение, ВИЧ-инфекция, парентеральное применение любых лекарственных средств и послеродовый период. При повышении активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз или повышении концентрации билирубина в крови, лечение изониазидом следует отменить.

Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени, женский пол, «медленные» ацетиляторы, истощение, ВИЧ-инфекция, парентеральное применение любых лекарственных средств и послеродовый период; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о любых проявлениях поражения печени (необъяснимая анорексия, тошнота, рвота, потемнение мочи, желтуха, сыпь, парестезии кистей и стоп, слабость, утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье). В этих случаях 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. При любых признаках рецидива препарат немедленно отменяют.

В связи с разной скоростью метаболизма изониазида перед применением препарата целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию изониазида в крови и моче. При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах. К факторам риска развития периферического неврита при применении препарата относят: возраст старше 65 лет, сахарный диабет, беременность, алкоголизм, нарушение питания, сопутствующая противосудорожная терапия. 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 моноаминооксидазы (МАО) и диаминооксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Женщинам детородного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Следует учитывать, что рифампицин взаимодействует с контрастными препаратами, применяемыми при холецистографии. Под его влиянием могут искажаться результаты рентгенологических исследований. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы. В случае развития гриппоподобного синдрома (вызванного рифампицином), не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, получающих препарат по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В случае, если отмечены указанные выше серьезные осложнения, препарат отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение глюкокортикостероидов. Одновременное употребление алкоголя способствует усилению гепатотоксических реакций.

При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентраций фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови. Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением ионом меди могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет. Лабораторные показатели аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений. При тяжелом поражении печени пиридоксин в высоких дозах может вызвать ухудшение ее функции. При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха пиридоксин может искажать результаты.

Перед началом лечения следует провести офтальмологический контроль: обследование глазного дна, полей зрения, остроты зрения и цветоощущения. В процессе лечения необходимо периодически проводить офтальмологические исследования, принимая во внимание возможность развития неврита зрительного нерва. Возникновение нарушений со стороны зрения зависит от продолжительности лечения и существующих заболеваний глазного яблока. В случае их появления лечение препаратом следует прекратить. Изменения зрения обычно обратимы, после прекращения лечения исчезают через несколько недель, в некоторых случаях через несколько месяцев. В исключительных случаях изменения в глазном яблоке необратимы из-за атрофии зрительного нерва.

На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат может вызывать у некоторых пациентов головную боль и снижение остроты зрения, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, поэтому требуется соблюдать осторожность при управлении транспортом и работе с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 60 мг+300 мг+120 мг+225 мг+20 мг.

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

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

25 банок по 100 таблеток вместе с инструкциями по применению помещают в коробку из картона (для стационара).

По 500 или 1000 таблеток в пакет из пленки полиэтиленовой нестабилизированной. Полиэтиленовый пакет вместе с инструкцией по применению помещают в контейнер из полипропилена или в контейнер из полиэтилена высокого давления или полиэтилена низкого давления (для стационара).

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«М. Дж. Биофарм Пвт. Лтд.», Индия

Участок № L-7, Промышленная зона MIDC, Талоджа, Раигад 410208, штат Махараштра, Индия

Расфасовано и упаковано

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»), Россия
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»), Россия
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Представитель компании Т.А. Ващенко