ЛП-№(007578)-(РГ-RU) от 07.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фтизоэтам B_6

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Фтизоэтам B_6

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:

Изониазид + Этамбутол + Пиридоксин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующие вещества: изониазид в пересчете на 100 % вещество – 150 мг, этамбутола гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 400 мг, пиридоксина гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 15 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат, повидон (тип К 25), кросповидон (тип В), магния стеарат.

Описание

Таблетки белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; комбинации противотуберкулезных средств.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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).

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. Минимально подавляющая концентрация (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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 Р450 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. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью. 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 период полувыведения 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 гемодиализа позволяет удалить из крови до 73 % препарата.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Препарат Фтизоэтам B_6 показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет.

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

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к изониазиду, этамбутолу, пиридоксину или к любому из вспомогательных веществ; при эпилепсии и других заболеваниях, сопровождающихся склонностью к судорогам, неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжелой коронарной недостаточности, циррозе печени, лекарственном гепатите и/или других тяжелых побочных реакциях, развившихся на фоне предшествующего лечения препаратом, содержащим в составе изониазид, заболеваниях печени в стадии обострения, печеночной недостаточности тяжелой степени тяжести; микседеме, при неврите зрительного нерва, катаракте, диабетической ретинопатии, бронхиальной астме, псориазе, гиперурикемии, острой подагре, язвенной болезни желудка, язвенной болезни 12-перстной кишки; беременность и период лактации; детский возраст до 12 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

С осторожностью

Алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, почечная недостаточность, судорожные припадки, возраст старше 35 лет, 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, психические заболевания в анамнезе, «медленные ацетиляторы», женский пол.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Фтизоэтам B_6 следует принимать после еды, один раз в сутки.

Лечение

Расчет дозы препарата производят по изониазиду.

Взрослые: 5 – 10 мг/кг массы больного. Препарат применяется ежедневно в период интенсивной терапии (3 – 4 месяца), в последующее время − через день. Общая курсовая доза Фтизоэтама B_6 для каждого больного индивидуальна и зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости.

Профилактика

Взрослые: по 5 – 10 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 600 мг.

Дозы и длительность приема должны определяться согласно официальным действующим федеральным руководствам по туберкулезу.

Дети

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендованные дозы и частота приема для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе – 300 мг однократно ежедневно.

Пациенты с нарушением функции печени

Фтизоэтам B_6 оказывает гепатотоксическое действие, поэтому пациентам с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести назначается при строгом мониторинге

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

«печеночных» ферментов и использовании гепатопротекторов.

Применение Фтизоэтама B_6 противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

Пациенты с другими заболеваниями

При тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг/кг.

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.

Эндокринный нарушения: частота неизвестна – в основном обратимые гиперфункция коры надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами/гинекомастией у мужчин).

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – гипогликемия; частота неизвестна – гипергликемия, метаболический ацидоз, пеллагра (дефицит никотиновой кислоты). Дефицит никотиновой кислоты может быть связан с вызываемым изониазидом дефицитом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

пиридоксина, который влияет на превращение триптофана в никотиновую кислоту.

Психические нарушения: 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. Развитие периферической нейропатии особенно возможно у пожилых пациентов, беременных женщин, пациентов с гипотрофией, больных сахарным диабетом, а также у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе алкогольной этиологии. Для профилактики периферической нейропатии рекомендуется принимать пиридоксин.

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: 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 сосудов: частота неизвестна – васкулит.

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

Желудочно-кишечные нарушения: часто – желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота); частота неизвестна – панкреатит, 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 кожи и подкожных тканей: редко – токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS – синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

тремор; частота неизвестна – ревматический синдром, рабдомиолиз.

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

Этамбутол

Нарушения со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны нервной системы: слабость, головная боль, головокружение, помутнение сознания, дезориентация, галлюцинации, парез, периферический неврит (покалывание в конечностях, онемение, зуд).

Нарушения со стороны органов чувств: неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, цветовая слепота, скотома).

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

Прочие: гиперурикемия.

Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов, острый отек легких, нарушение сознания, коматозное состояние, судороги, нарушение дыхания, гипергликемия, метаболический кетоацидоз.

Лечение

Промывание желудка с введением внутрь активированного угля, форсированный диурез, общие меры по поддержанию жизненно важных функций, гемодиализ.

Взаимодействие 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 (такие 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	Контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	неорганического фтора как метаболита изофлурана и энфлурана (особенно у «быстрых ацетиляторов»), усиление нефротоксичности.	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 центральной нервной системы (ЦНС) циклосерина/теризидона.	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС, при необходимости коррекция дозы циклосерина/ теризидона.
Пиразинамид	Усиление гепатотоксичности изониазида и пиразинамида.	Мониторинг функции печени.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Противогрибковые средства		
Итраконазол	Снижение концентрации итраконазола в крови.	Неэффективность лечения, совместное применение не рекомендуется.
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола 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,	Нарушение эффекта гипогликемических препаратов.	Мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности гипогликемических препаратов, при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

инкретиномиметики, ингибиторы ДПП4		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.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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/ терифлуномид. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 фермента моноаминооксидазы (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 в плазме, и увеличение AUC (около 125 %) хлорзоксазона.	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы хлорзоксазона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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)	Изониазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов.	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы бензодиазепинов.
Витамины		
Витамин B_6	Изониазид усиливает выведение пиридоксина.	Рекомендуется профилактическое введение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 в крови с использованием медного реактива; на ферментативные тесты определения глюкозы не влияет.

Этамбутол

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

Особые указания

Изониазид следует назначать с осторожностью пациентам с судорожными расстройствами, истощением, сахарным диабетом, алкоголизмом и психозами в анамнезе, нарушениями функции печени и почек 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 ряде случаев, особенно у пациентов с приступами подагры в анамнезе, рекомендуется периодически контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Этамбутол может оказывать отрицательное влияние на зрение. Зрение обычно нормализуется после своевременной отмены этамбутола. В редких случаях нормализация зрения может происходить в течение года и более. Необходимо проверять остроту зрения каждого глаза по отдельности и обоих глаз вместе; остроту зрения проверяют до начала лечения и периодически в процессе лечения. При любом изменении остроты зрения пациентам следует сразу же обращаться к врачу. Если выявлено снижение остроты зрения, этамбутол отменяют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы этамбутола.

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.

При развитии острого или хронического гепатита изониазид необходимо отменить, в последнем случае возобновлять терапию изониазидом нельзя.

При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая нейропатия), что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием.

При риске развития периферической нейропатии (пациентам старше 65 лет, больным сахарным диабетом, беременным женщинам, больным с хронической почечной недостаточностью, больным алкоголизмом, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10–25 мг/сут пиридоксина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая побочные действия лекарственного средства, в период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 150 мг + 400 мг + 15 мг

По 100 таблеток в банку для упаковки лекарственных средств из полипропилена или в банку из полиэтилена высокого давления, или из полиэтилена низкого давления,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

укупоренную крышкой навинчиваемой или с контролем первого вскрытия, или со встроенным поглотителем влаги из полипропилена или полиэтилена.

По 100 таблеток во флакон для лекарственных средств из пластика, укупоренный крышкой завинчивающейся из пластика со встроенным поглотителем влаги.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

На банку или флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся.

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

По 25 банок или флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку (для стационара).

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»), Россия
142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Производитель

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»), Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.11.2024 № 24351
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, стр. 3, 4, 6.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

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

Тел./ факс: +7 (495) 702-95-03