ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА
Хиксозид

Регистрационный номер:

Торговое название. Хиксозид

Международное (непатентованное) или группировочное название.

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид+Изониазид

Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для внутриплеврального введения и ингаляций.

Состав на 1 флакон:

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид - 100 мг; изониазид - 250 мг.

Описание. Пористая масса светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком неоднородной окраски.

Фармакотерапевтическая группа. Противотуберкулезное средство.

Код АТХ. [J04AC51]

Фармакологические свойства. Хиксозид представляет собой комбинацию двух препаратов: антибактериального средства гидроксиметилхиноксалиндиоксида и противотуберкулезного препарата изониазида.

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид - антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия. Активен в отношении Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Salmonella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., патогенных анаэробов (Clostridium perfringens). Действует на штаммы бактерий, устойчивых к др. противомикробным лекарственным средствам, включая антибиотики.

Возможно развитие лекарственной устойчивости бактерий.

Изониазид - противотуберкулезное средство; действует бактериостатически. Является пролекарством - микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение

дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки Mycobacterium tuberculosis. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода.

Изониазид также активен в отношении небольшого количества штаммов Mycobacterium kansasii (при инфекциях, вызванных данным возбудителем, перед началом лечения необходимо определять чувствительность к изониазиду)

Противотуберкулезная активность комбинации Гидроксиметилхиноксалиндиоксид + Изониазид превосходит активность изониазида в среднем в 5 раз, как в отношении чувствительных, так и устойчивых к противотуберкулезным препаратам микобактерий туберкулеза.

Фармакокинетика.

Всасывание: Изониазид не влияет на биодоступность гидроксиметилхиноксалиндиоксида. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид при комбинированном применении с изониазидом повышает биодоступность последнего: в присутствии гидроксиметилхиноксалиндиоксида содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого его проникновения в ткани.

Распределение: Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм: Изониазид метаболизируется 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 (T1/2) для "быстрых ацетиляторов" - 0.5-1.6 ч; для

"медленных" - 2-5 ч.

Выведение: Изониазид 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 через кишечник. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Показания к применению. Лечение лекарственно-чувствительных и лекарственно-резистентных форм туберкулеза легких и плевры в составе комплексной терапии:

- фиброзно-кавернозного туберкулеза;
- туберкулеза бронхов;
- бронхиальных свищей;
- туберкулезной эмпиемы;

Противопоказания:

- гиперчувствительность к гидроксиметилхиноксалиндиоксиду и изониазиду;
- заболевания центральной нервной системы (в т.ч. эпилепсия, склонность к судорожным припадкам - риск учащения припадков);
- острая сердечная недостаточность;
- недостаточность функции надпочечников;
- беременность;
- период лактации;
-дети до 18 лет.

С осторожностью. Печеночная недостаточность, лекарственный гепатит.

Способ применения и дозы. Внутриплеврально, ингаляционно. Содержимое флакона перед введением растворяют в воде для инъекций (10 мл). Ингаляции проводятся с использованием ингалятора.

Внутриплеврально (больные с эмпиемой плевральной полости): пациентам с массой тела до 40 кг - 2 мл, 40-50 кг – 8 мл, при массе 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводят 1 раз в сутки, после приема пищи.

Ингаляционно: пациентам с массой тела 30-40 кг - 5 мл, 40-50 кг – 8 мл, 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводят ежедневно, 1 раз в сутки, после приема пищи.

Продолжительность курса лечения - 16-21 день.

Дополнительно при обоих способах введения назначается изониазид (внутрь или внутривенно в суточной дозе 10 мг/кг), пиридоксин (витамин B_6) 30 мг 2 раза в сутки после еды. Назначение других противотуберкулезных препаратов зависит от характера туберкулезного процесса и характера лекарственной устойчивости.

Побочное действие.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, гипертермия, бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, гастралгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Местные реакции: раздражение в месте инъекции.

Передозировка. Случаи передозировки не описаны.

Лекарственное взаимодействие.

Основные виды взаимодействия приведены для входящего в состав изониазида.

Фармакодинамическое: при сочетании изониазида с пиразинамидом, рифампицином, этамбутолом и аминогликозидами повышается антимикробная активность в отношении МБТ. Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными лекарственными средствами из-за риска усиления побочного действия.

Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

Фармакокинетическое:

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепатото- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

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

Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

55178

Повышает гепатотоксичность рифампицина.

Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации изоферментов цитохрома Р450.

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацетилированием изониазида); следует учитывать при назначении в качестве противосудорожного средства при передозировке изониазидом.

Антацидные препараты (особенно алминийсодержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием.

При совместном приеме с рифампицином снижает концентрацию кетоконазола в крови.

Повышает концентрацию вальпроевой кислоты в крови (необходим контроль концентрации вальпроевой кислоты; может потребоваться коррекция режима дозирования).

Особые указания.

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с др. противотуберкулезными лекарственными средствами.

В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). У "быстрых ацетиляторов" изониазид применяют в более высоких дозах.

При риске развития периферического неврита (пациенты старше 65 лет, сопутствующий сахарный диабет, беременность, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, гиповитаминоз В6 вследствие неполноценного

питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина.

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 и диаминоксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением меди могут быть ложноположительными; на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутриплеврального введения и ингаляций. По 350 мг (100 мг + 250 мг) препарата во флаконы темного (оранжевого) стекла, укупоренные резиновыми пробками и обкатанные алюминиевыми колпачками.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности: 3 года. Не использовать позже срока указанного на упаковке.

Условия хранения: В защищённом от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 8°С.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Производитель: ООО Фирма «Фермент», Россия

123423, г. Москва, ул. Нижние Мневники, дом 37 А

тел./факс (495) 635-04-48, 635-00-28

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4

тел./факс (48439) 9-38-41, 9-38-42

Предприятие-заказчик: ООО «Мир-Фарм», Россия

тел/факс (495) 984-28-40 (41)

Генеральный директор

ООО "Мир-Фарм



И.Х. Исмагилов

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА