МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФТИЗОПИРАМ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N003731/01- 211218
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фтизопирам®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
Изониазид + Пиразинамид

Лекарственная форма: таблетки

Состав
Одна таблетка содержит:
действующие вещества: изониазид в пересчете на 100 % вещество – 150 мг, пиразинамид в пересчете на 100 % вещество – 500 мг;
вспомогательные вещества: крахмал картофельный, карбоксиметилкрахмал натрия, стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Описание
Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное средство комбинированное.
Код АТХ: J04AC51

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Противотуберкулезное комбинированное средство.
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.

Пиразинамид действует на ген синтетазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкуломах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму – пиразиноевую кислоту. В кислой среде минимальная подавляющая концентрация (МПК) пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

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, 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. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 6,7 ч.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью.

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 $T_{1/2}$ 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 кишечником. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73 % препарата.

Пиразинамид

Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы – 10-20 %. Время достижения максимальной концентрации – 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы. Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит – пиразиноевая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиноевую кислоту. Период полувыведения – 8-9 ч.

Выводится почками: в неизмененном виде – 3 %, в виде пиразиноевой кислоты – 33 %, в виде других метаболитов – 36 %. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к изониазиду, пиразинамиду или любому другому компоненту препарата; лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом; гиперурикемия, подагра,

заболевания печени в стадии обострения; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести; цирроз печени; эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, хроническая почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; микседема, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 3 лет.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Изониазид проникает через плаценту, поэтому применение препарата в период беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При беременности препарат не назначают в дозах выше 10 мг/кг. Изониазид проникает в грудное молоко. На время лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Фтизопирам® принимают внутрь, запивая большим количеством воды, 1 раз в сутки. Препарат следует принимать натощак (по крайней мере, за 0,5 часа до еды или через 2 часа после).

Дозы и длительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания. Дозирование проводится по изониазиду.

Лечение

Взрослые: суточная доза изониазида (при ежедневном приеме) пациентам с массой тела 33-50 кг – 300 мг, пациентам с массой тела 51-70 кг – 300-600 мг, пациентам с массой тела более 70 кг – 600 мг. Максимальная суточная доза 600 мг.

Дети старше 3 лет: суточная доза изониазида (при ежедневном приеме) 7-15 мг/кг. Максимальная суточная доза у детей с массой тела до 50 кг - 450 мг, у детей с массой тела

более 50 кг следует применять дозировки для взрослых.

Профилактика

Внутрь, по 5-10 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 600 мг.

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

Пациентам с печеночной недостаточностью

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

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.

Нарушения со стороны эндокринной системы: 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 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 пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

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

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

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

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации железа в плазме.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, нарушение функции печени, галлюцинации, полиневрит, усиление выраженности побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Лечение: индукция рвоты или промывание желудка, адекватная гидратация, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

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 P450 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:

Альфа – 1- адреноблокаторы

Алфузозин

Вид взаимодействия – повышение концентрации алфузозина в крови.

Клиническое последствие – мониторинг гемодинамики в начале терапии.

Ингибиторы алкогольдегидрогеназы

Дисульфирам

Вид взаимодействия – повышение активности дофамина из-за ингибирования метаболизма дофамина изониазидом и дисульфирамом.

Клиническое последствие – 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

Вид взаимодействия – возможно ослабление эффекта изониазида.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется.

Опиоиды (такие как морфин, фентанил, алфентанил, бупренорфин, метадон, кодеин).

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм опиоидов.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы опиоидов.

Парацетамол

Вид взаимодействия – изониазид усиливает гепатотоксичность парацетамола.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг функции печени.

Анестетики

Изофлуран, Энфлуран

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать образование потенциально нефротоксического неорганического фтора как метаболита изофлурана и энфлурана (особенно у «быстрых ацетиляторов»), усиление нефротоксичности.

Клиническое последствие – контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после хирургического вмешательства.

Общие анестетики

Вид взаимодействия – возможно усиление гепатотоксичности изониазида.

Клиническое последствие – мониторинг функции печени.

Антиастматические средства

Теофиллин

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм теофиллина.

Клиническое последствие – контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови, в частности после прекращения применения изониазида, коррекция дозы теофиллина.

Антибиотики

Циклосерин, теризидон

Вид взаимодействия – усиление токсичности в отношении ЦНС циклосерина/ теризидона.

Клиническое последствие – следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС, при необходимости коррекция дозы циклосерина/теризидона.

Пиразинамид

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности изониазида и пиразинамида.

Клиническое последствие – мониторинг функции печени.

Рифампицин

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности изониазида и рифампицина.

Клиническое последствие – мониторинг функции печени.

Этионамид, протионамид

Вид взаимодействия – усиление токсичности в отношении ЦНС изониазида и этионамида/протионамида.

Клиническое последствие – следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС.

Противогрибковые средства

Итраконазол

Вид взаимодействия – снижение концентрации итраконазола в крови.

Клиническое последствие – неэффективность лечения, совместное применение не рекомендуется.

Кетоконазол

Вид взаимодействия – снижение концентрации кетоконазола в крови.

Клиническое последствие – необходим мониторинг эффективности кетоконазола, при необходимости коррекция дозы кетоконазола.

Антихолинергические средства

Атропин

Вид взаимодействия – усиление токсичности атропина.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется.

Дарифенацин

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять выведение дарифенацина.

Клиническое последствие – возможно усиление эффекта дарифенацина, при необходимости коррекция дозы дарифенацина.

Антидепрессанты

Циталопрам

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять выведение циталопрама.

Клиническое последствие – 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 сульфонил-мочевины, бигуаниды, глиниды, инкретиномиметики, ингибиторы ДПП4.

Вид взаимодействия – нарушение эффекта гипогликемических препаратов.

Клиническое последствие – мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности гипогликемических препаратов, при необходимости – коррекция дозы.

Противоэпилептические средства

Карбамазепин

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм карбамазепина, возможно усиление гепатотоксичности.

Клиническое последствие – необходим клинический мониторинг, контроль концентрации карбамазепина и функции печени, при необходимости, коррекция дозы карбамазепина.

Фенитоин

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм фенитоина.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, определение концентрации гидантоина в крови, при необходимости – коррекция дозы фенитоина, рекомендуется контроль концентрации фенитоина после отмены изониазида.

Примидон

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм примидона.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы.

Вальпроевая кислота

Вид взаимодействия – токсичность изониазида и вальпроевой кислоты может быть усилена путем взаимного взаимодействия.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, особенно в начале и в конце терапии, при необходимости – коррекция дозы вальпроевой кислоты.

Этосуксимид

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм этосуксимида.

Клиническое последствие - необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы.

Антикоагулянты

Варфарин и другие кумарины/Производные индандиона

Вид взаимодействия – изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышает склонность к кровотечению.

Клиническое последствие - при одновременном применении – контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии изониазидом, при необходимости- коррекция дозы антикоагулянтов.

Противопаркинсонические средства

Леводопа

Вид взаимодействия – уменьшение AUC (площади под фармакокинетической кривой) леводопы, увеличение риска периферической нейропатии за счет леводопы и изониазида.

Клиническое последствие – потеря эффективности леводопы, двигательное беспокойство, тремор, общее ухудшение симптомов паркинсонизма; при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить.

Противопротозойные

Хлорохин

Вид взаимодействия – увеличение риска периферической нейропатии за счет хлорохина и изониазида.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить.

Галофантрин

Вид взаимодействия – снижение метаболизма галофантрина, повышение концентрации галофантрина в плазме.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов со стороны сердца, мониторинг ЭКГ до, во время и после окончания терапии.

Бета – адреноблокаторы

Пропранолол

Вид взаимодействия – пропранолол может снижать плазменный клиренс изониазида.

Клиническое последствие – возможно небольшое повышение концентрации изониазида в плазме крови, клиническая значимость, вероятно, низкая.

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5

Маравирок

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать плазменные концентрации маравирока.

Клиническое последствие – при необходимости коррекция дозы маравирока.

Глюкокортикостероиды

Будесонид

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать плазменные концентрации будесонида.

Клиническое последствие – возможно усиление эффекта будесонида при длительной терапии.

Преднизолон

Вид взаимодействия – преднизолон может снижать плазменные концентрации изониазида.

Клиническое последствие – возможно снижение эффекта изониазида, при необходимости требуется коррекция дозы изониазида.

Антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов

Алосетрон

Вид взаимодействия – повышение концентрации алосетрона в плазме.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется.

Иммуномодуляторы

Вакцина БЦЖ

Вид взаимодействия – потеря эффекта вакцины (включая применение в терапии рака мочевого пузыря).

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется.

Интерферон бета – 1а

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности изониазида и интерферона бета – 1а.

Клиническое последствие – 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

Вид взаимодействия – изониазид может влиять на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Клиническое последствие – мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови, при необходимости – коррекция дозы циклоспорина.

Лефлуномид/Терифлуномид

Вид взаимодействия – повышение риска гепатотоксичности за счет изониазида и лефлуномида/терифлуномида.

Клиническое последствие – 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.

Талидомид

Вид взаимодействия – риск периферической нейропатии за счет талидомида и изониазида.

Клиническое последствие – 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

Вид взаимодействия – увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида и флувастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина.

Клиническое последствие – при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить.

Ингибиторы МАО

Транилципромин/Моклобемид

Вид взаимодействия – изониазид снижает метаболизм транилципромина и моклобемида (клинически значимо только у «медленных ацетиляторов»).

Клиническое последствие – возможно повышение эффективности транилципромина и моклобемида у «медленных ацетиляторов», мониторинг побочных эффектов.

Миорелаксанты

Тизанидин

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм тизанидина, повышать концентрации тизанидина в плазме.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется, усиление кардиотоксичности и токсичности в отношении ЦНС, усиление эффекта тизанидина.

Хлорзоксазон

Вид взаимодействия – снижение клиренса, повышение в плазме, и увеличение AUC (около 125 %) хлорзоксазона.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы хлорзоксазона.

Нейролептики

Галоперидол

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм галоперидола.

Клиническое последствие – необходим мониторинг неврологического статуса, при необходимости – коррекция дозы галоперидола.

Пимозид

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм пимозида, повышать концентрации пимозида в плазме.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется, тяжелые побочные эффекты со стороны сердца.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Эфавиренз

Вид взаимодействия – повышение риска гепатотоксичности за счет эфавиренза и изониазида.

Клиническое последствие – необходимо тестирование функции печени до и во время лечения.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Диданозин/Ставудин

Вид взаимодействия – увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида, диданозина и ставудина.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить или снизить дозы изониазида, диданозина или ставудина.

Залцитабин

Вид взаимодействия – повышение клиренса изониазида в 2 раза.

Клиническое последствие – необходим мониторинг эффективности изониазида.

Антагонисты опиоидных рецепторов

Налтрексон

Вид взаимодействия – повышение риска гепатотоксичности за счет налтрексона и изониазида.

Клиническое последствие – следует избегать совместного применения, необходимо тестирование функции печени.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Рофлумиласт

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать биодоступность рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта.

Клиническое последствие – возможно повышение эффективности рофлумиласта.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM)

Торимифен

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать концентрацию торемифена в плазме.

Клиническое последствие – регулярное измерение электролитов, общий анализ крови, проверка функции печени.

Спазмолитики

Толтеродин

Вид взаимодействия – изониазид может увеличивать концентрации толтеродина в плазме.

Клиническое последствие – 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

Клиническое последствие – усиление побочных эффектов.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов

Клопидогрел

Вид взаимодействия – изониазид уменьшает биоактивацию путем ингибирования CYP2C19 и тем самым снижает эффект клопидогрела.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг эффективности клопидогрела.

Транквилизаторы

Бензодиазепины (такие как диазепам, мидазолам, триазолам)

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости – коррекция дозы бензодиазепинов.

Витамины

Витамин B6

Вид взаимодействия – изониазид усиливает выведение пиридоксина.

Клиническое последствие – рекомендуется профилактическое введение пиридоксина во время терапии изониазидом.

Витамин D

Вид взаимодействия – изониазид снижает плазменную концентрацию витамина D.

Клиническое последствие – 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

Вид взаимодействия – изониазид снижает концентрацию никотиновой кислоты (ингибирование включения никотиновой кислоты в никотинамидадениндинуклеотид).

Клиническое последствие – нет.

Цитостатики

Бендамустин

Вид взаимодействия – изониазид увеличивает концентрацию бендамустина в плазме.

Клиническое последствие – эффект бендамустина следует тщательно контролировать на наличие признаков токсичности, таких как лейкопения, инфекции, тромбоцитопения, кровотечение, анемия и нейтропения, при необходимости – коррекция дозы бендамустина.

Клофарабин

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности клофарабина и изониазида.

Клиническое последствие – следует избегать совместного применения, необходим мониторинг функции печени.

Гефитиниб

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм гефитиниба.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости - коррекция дозы гефитиниба.

Метотрексат

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности метотрексата и изониазида.

Клиническое последствие – следует избегать совместного применения, необходимо контролировать показатели функции печени.

Пазопаниб

Вид взаимодействия – изониазид может замедлять метаболизм пазопаниба.

Клиническое последствие – необходим мониторинг побочных эффектов, измерение электролитов, ЭКГ, тесты функции печени, до и во время лечения, при необходимости – коррекция дозы пазопаниба.

Тиогуанин

Вид взаимодействия – усиление гепатотоксичности тиогуанина и изониазида.

Клинические последствия – тестирование функции печени.

Антациды

Антациды (особенно содержащие алюминий)

Вид взаимодействия – снижение абсорбции и концентрации изониазида в крови.

Клиническое последствие – следует избегать совместного применения, антациды следует принимать не ранее, чем через 1 час после приема изониазида.

Другие

Хенодезоксихолевая кислота

Вид взаимодействия – метаболизм (ацетилирование) и экскреция изониазида могут быть увеличены.

Клиническое последствие – 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:

Пиразинамид комбинируют с другими противотуберкулезными препаратами.

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

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

Усиливает противотуберкулезное действие ломефлоксацина.

Возможно развитие гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом.

При одновременном применении с пробенецидом возможно снижение экскреции и, вследствие этого, усиление токсических реакций.

Особые указания

Препарат Фтизопирам® следует назначать с осторожностью пациентам с судорожными расстройствами, истощением, сахарным диабетом, алкоголизмом и психозами в анамнезе, нарушениями функции печени и пациентам, принимающим другие потенциально гепатотоксические препараты.

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. 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 и послеродовый период, женский пол, «медленные ацетиляторы», истощение, ВИЧ-инфекция; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще.

При проявлении побочных эффектов со стороны 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) 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.

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.

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

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

При риске развития периферического неврита (у ВИЧ-инфицированных) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина.

Необходимо ежемесячно контролировать функцию почек, картину периферической крови, активность АЛТ и концентрацию мочевой кислоты в крови.

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

При назначении пациентам с гипопластической анемией необходимо учитывать влияние препарата на время свертывания крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Способность препарата влиять на скорость психомоторных реакций и на способность управлять транспортными или другими техническими средствами не изучена. Следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 150 мг + 500 мг.

По 50 или 100 таблеток в банку из полипропилена (полиэтилена).

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

Каждую банку или 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

25 банок по 100 таблеток или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационара).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года 6 мес. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/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 фирмы 

А.В. Зуйкова