МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000102- 040219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Фтизоэтам®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фтизоэтам®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
изониазид + этамбутол

Характеристика: Фтизоэтам® – комбинированный препарат, состоящий из изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты) и этамбутола гидрохлорида ((+)-2,2'-(этилендиимино) ди-1 бутанола дигидрохлорида)

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующие вещества: изониазид в пересчете на 100 % вещество – 150,00 мг, этамбутола гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 400,00 мг;

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

Описание

Таблетки от светло-желтого до желтого цвета с темно- и светло-желтыми вкраплениями и возможными белыми пятнами, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Код АТХ [J04AM03].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Изониазид – противотуберкулёзное 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.

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.

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 – 3-7мкг/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 (Т 1/2) 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 (Т 1/2) 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.

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 неизменном виде, 15 % − в виде неактивных метаболитов) и кишечником – 10-20 % (в неизменном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания к применению

- Лечение всех форм туберкулеза, вызванных чувствительной к изониазиду и этамбутолу M.tuberculosis, в составе комбинированной терапии.
- Профилактика туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

Противопоказания

Фтизоэтам® противопоказан детям до 13 лет, пациентам с гиперчувствительностью к изониазиду, этамбутолу или любому другому компоненту препарата; 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, воспалительные заболевания глаз, беременности, в период грудного вскармливания.

С осторожностью

Алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, почечная недостаточность, 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), компенсированный гипотиреоз, сахарный диабет, истощение, 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.

Способ применения и дозы

Лечение у взрослых и детей старше 13 лет (при возможности проведения офтальмологического контроля)

Препарат Фтизоэтам® применяется внутрь, после еды, один раз в сутки. Дозирование препарата Фтизоэтам® проводится по изониазиду: 5-10 мг/кг массы пациента. Максимальная суточная доза изониазида 600 мг. Препарат применяется ежедневно в период интенсивной терапии (3-4 месяца), в последующее время − через день. Общая курсовая доза препарата Фтизоэтам® для каждого пациента индивидуальна и зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости.

Профилактика туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

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

Пациентам с почечной недостаточностью

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе рекомендованная суточная доза изониазида 300 мг.

Пациентам с печеночной недостаточностью

Фтизоэтам® 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 Фтизоэтама® противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

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

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 гиперфункции 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.

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.

Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, судороги, периферический неврит (парастезии 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.

Н*арушения 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.

Передозировка

Симптомы передозировки: тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, повышение активности «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 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 сульфонилмочевины, 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, повышение склонности 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, повышение 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, повышение концентрации пимозида в плазме.

Клиническое последствие – совместное применение не рекомендуются, 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)

Торемифен.

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 (ингибирования 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 гепатотоксичнсоти 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 алюминийсодержащие).

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 ложно-положительным результатам определения глюкозы 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.

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.

Особые указания

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими проти-

вотуберкулёзными препаратами. В связи с разной скоростью метаболизма, перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активного вещества в крови и моче. При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах. Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением ионов 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. В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. Рекомендуется проводить периодический контроль функции печени, почек и общего анализа крови. 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.

Перед началом лечения препаратом 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.

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. При повышении активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – 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 информированы 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 изониазид немедленно отменяют. 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. 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 изониазид немедленно отменяют.

При риске развития периферической нейропатии (пациентам старше 65 лет, пациентам с сахарным диабетом, пациентам с хронической почечной недостаточностью, больным алкоголизмом, ВИЧ – инфицированные, 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, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки 150 мг + 400 мг.

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

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

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 (для стационара).

По 25 банок по 100 таблеток или по 100 контурных ячейковых упаковок вместе с равным

количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационара).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

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



Е.В. Каткова