



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74



Субъекты обращения
лекарственных средств

12.03.2019 № 014-712/19

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Фтизоэтам®

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо АО «АКРИХИН» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Фтизоэтам® (Изониазид+Этамбутол), таблетки, 150 мг+400 мг.

Приложение: на 12 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

04.03.2019 № _____ и/а

на № _____ от _____

Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата Фтизоэтам® (Изониазид + Этамбутол), таблетки, 150 мг + 400 мг, владелец РУ и производитель АО «АКРИХИН», Россия (рег. уд. ЛС-000102 от 12.04.2010)

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия, выражает свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата **Фтизоэтам® (Изониазид + Этамбутол), таблетки, 150 мг + 400 мг, владелец РУ и производитель АО «АКРИХИН», Россия (рег. уд. ЛС-000102 от 12.04.2010)**, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения в соответствии с опытом клинического применения (Решение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2018 № 20-3-4073489/ИД/ИЗМ).

Раздел «Фармакологические свойства» подраздел «Фармакокинетика»

Дополнена следующая информация в параграф «Изониазид»:

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

Раздел «Показания к применению»

Раздел представлен в следующей редакции

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.

Раздел «Противопоказания»

Дополнена следующая информация:

Фтизоэтам® противопоказан детям до 13 лет, ...

...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;

Удалена следующая информация:

Фтизоэтам противопоказан детям до 12 лет, ...

Раздел «С осторожностью»

Дополнена следующая информация:

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, 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.

Удалена следующая информация:

Фтизоэтам может оказывать гепатотоксическое действие, поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени, у лиц, хроническим алкоголизмом, также у пациентов с гипотрофией.

В период беременности Фтизоэтам назначают только по строгим показаниям. Изониазид и этамбутол выделяется с грудным молоком. Женщинам, принимающим Фтизоэтам, нельзя кормить ребенка грудью.

Дополнен раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Раздел «Способ применения и дозы»

Дополнена следующая информация

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

Максимальная суточная доза изониазида 600 мг.

Профилактика туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

Внутри, дозирование проводится по изониазиду, 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 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.

Раздел «Побочное действие»

Раздел полностью пересмотрен, дополнен и представлен в виде 2-х параграфов «Изониазид» и «Этамбутол»

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ 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 забо-левание 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 пе-ченочная 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 – гломеруло-нефрит (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/анафлактоидные 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 (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, ограничение поля зрения, нарушение цветоощущения (в основном зеленого и красного), цветовая слепота, центральная или периферическая скотома), кровоизлияние в сетчатку.

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

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

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

Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

Раздел полностью пересмотрен, дополнен и представлен в следующей редакции:

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.

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, вовремя 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-HT₃-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 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 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 моноаминоксидазы (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.

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.

Раздел «Особые указания»

Дополнена следующая информация:

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулёзными 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.

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

Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени, женский пол, «медленные ацетиляторы», истощение, ВИЧ-инфекция, парентеральное применение любых лекарственных средств и послеродовой 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 противотуберкулёзные 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.

Предостережения о возникновении нарушений со стороны зрения представлены в следующей редакции

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.

Предостережения о нарушении со стороны печени представлены в следующей редакции

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.

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фтизолам, таблетки, 150 мг + 400 мг, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: safety@akrikhin.ru.

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору,
уполномоченное лицо по фармаконадзору
тел.+7 495 721 36 97



Богданова Е.В.