



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

12.03.2019 № 014-712/19

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Фтизоэтам<sup>®</sup>



Субъекты обращения  
лекарственных средств

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<sup>®</sup> (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 гипомagneмия 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-HT<sub>3</sub>-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.*

*Лефлуноמיד/Терифлуноמיד.*

*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 лефлуноמידом/терифлуноמידом, 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 лефлуноמיד/терифлуноמיד. 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 пимозиды, повышение концентрации пимозиды 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](mailto:safety@akrikhin.ru).

С уважением,

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



Богданова Е.В.