

Инструкция по применению препарата

Фтизопирам® В₆

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛС-002336

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Фтизопирам® В₆

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:
Изониазид + Пиразинамид + Пиридоксин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

активные вещества: изониазид в пересчете на 100% вещество – 150 мг, пиразинамид в пересчете на 100% вещество – 500 мг, пиридоксина гидрохлорид в пересчете на 100% вещество – 15 мг;
вспомогательные вещества: крахмал картофельный 6,7 мг, кремния диоксид коллоидный 4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 15,8 мг, тальк 3,5 мг, стеариновая кислота 5 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки от белого до белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противотуберкулезное средство комбинированное

КОД АТХ: J04AC51

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Комбинированный противотуберкулезный препарат.

Изониазид – противотуберкулезное средство; действует бактериостатически. Является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколиевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода. Изониазид также активен в отношении небольшого количества штаммов *Mycobacterium kansasii* (при инфекциях, вызванных данным возбудителем, перед началом лечения необходимо определять чувствительность к изониазиду). Пиразинамид действует на ген синтазы I микобактериальной жирной кислоты, участвующий в биосинтезе миколиевой кислоты. Оказывает бактерицидное действие в кислой среде. Проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкуломах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму – пиразиновую кислоту. В кислой среде минимальная подавляющая концентрация (МПК) пиразинамида *in vitro* составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует. Пиридоксин – витамин В₆, участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемизацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксильных аминокислот. Участвует в обмене триптофана (участие в реакции биосинтеза серотонина).

Фармакокинетика

Изониазид. Быстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию

и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект «первого прохождения» через печень. Время достижения максимальной концентрации изониазида в плазме крови – 1-2 ч, максимальная концентрация в плазме крови после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3-7 мкг/мл. Связь с белками плазмы незначительная – до 10%. Объем распределения – 0,57-0,76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования системой цитохрома P450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с «медленным» ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является индуктором изофермента CYP2E1. Период полувыведения (T_{1/2}) для «быстрых ацетилаторов» – 0,5-1,6 ч; для «медленных» – 2-5 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 6,7 ч. Период полувыведения для детей в возрасте от 1,5 до 15 лет-2,3-4,9 ч, а у новорожденных – 7,8-9,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель T_{1/2} значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение T_{1/2} составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5,1 ч (900 мг). При повторных назначениях период полувыведения укорачивается до 2-3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов – N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у «быстрых ацетилаторов» содержание N-ацетилизониазида составляет 93%, а у «медленных» – не более 63%. Небольшие количества выводятся кишечником. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата. Пиразинамид. Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы – 10-20%. Время достижения максимальной концентрации – 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы. Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит – пиразиновая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипиразиновую кислоту. Период полувыведения – 8-9 ч.

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

Пиридоксин. Всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболитизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксаль-5-фосфат с белками плазмы связывается на 90%.

Хорошо проникает во все ткани; накапливается преимущественно в печени, меньше – в мышцах и центральной нервной системе. Проникает через плаценту, секретуруется с грудным молоком. Период полувыведения из плазмы – 15-20 дней. Выводится почками, а также в ходе гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез, вызванный чувствительными микобактериями к изониазиду и пиразинамиду, любой локализации, лечение и профилактика (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, заболевания, сопровождающиеся склонностью к судорогам; неконтролируемая артериальная гипертензия, коронарная недостаточность, бронхиальная астма, псориаз, острый гепатит, лекарственный гепатит, печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения изониазидом), цирроз печени, гиперурикемия, острая подагра; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; микседема, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность (особенно у лиц с хроническим алкоголизмом и у пациентов с гипотрофией), хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия, алкоголизм.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и дети старше 3-х лет. Внутрь, после еды, один раз в сутки.

Дозирование осуществляется по изониазиду: 5-10 мг/кг массы больного, но не более 5 таблеток в сутки, детям – не более 3 таблеток в сутки. Препарат применяется ежедневно в период интенсивной терапии (3-4 месяца), в последующее время – через день. Курсовая доза препарата индивидуальна и зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции перечислены ниже в соответствии с классом системы органов и частотой. По частоте побочные реакции подразделяются следующим образом: очень частые – > 1/10 (> 10%); частые – от > 1/100 до < 1/10 (1-10%); нечастые-от > 1/1000 до < 1/100 (0,1-1%); редкие-> 1/10000 до < 1/1000 (0,01-0,1%); очень редкие-< 1/10000 (< 0,01%), включая отдельные случаи. В пределах каждой частотной группы нежелательные эффекты представлены в порядке ослабления их серьезности.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия; редко – чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, неврит зрительного нерва, полиневрит, токсический психоз, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, галлюцинации, депрессия, судороги, токсическая нейропатия, нарушение памяти.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, стенокардия, прогрессирование сердечной недостаточности, повышение артериального давления, васкулит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, снижение аппетита, гастралгия, обострение пептической язвы, гиперсекреция соляной кислоты, повышение активности аланинамино- трансферазы, аспарагинаминотрансферазы, гипербилирубинемия, билирубинурия, желтуха, гепатомегалия, болезненность в области печени, «желтая» атрофия печени; редко – токсический гепатит, в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны мочеполовой системы: интерстициальный нефрит, дизурия.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: агранулоцитоз, гемолитическая, сидеробластная или апластическая анемия, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, метаболический ацидоз, подагра, гинекомастия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, фотосенсибилизация.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, повышение концентрации сывороточного железа, появление чувства сдавления в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток», очень редко – меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз, острый отек легких, нарушение сознания, кома, судороги, нарушение дыхания, гипергликемия, метаболический кетоацидоз.

Лечение: индукция рвоты или промывание желудка, прием активированного угля, форсированный диурез, поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома P450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

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

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

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

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

Изониазид снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Изониазид повышает гепатотоксичность рифампицина.

Изониазид усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома P450.

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм изониазида в печени и снижают активные концентрации в крови. Антацидные лекарственные средства (особенно алюминийсодержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

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

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) увеличивают риск побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.

Пиразинамид повышает концентрацию изониазида в сыворотке крови, замедляя его выведение.

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

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

Пиразинамид усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Пиразинамид может повышать концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и снижать эффективность препаратов для лечения подагры, таких как аллопуринол, колхицин, пробеницид, сульфипиразон. В подобных случаях может потребоваться увеличение дозы противоподагрических средств.

При одновременном применении с пиразинамидом концентрация в крови и эффективность циклоспорина могут снижаться. Пиридоксин усиливает действие диуретиков; ослабляет активность леводопы.

Изониазид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина.

Сочетается с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению синтеза сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой и калия и магния аспарагинатом.

Снижает риск возникновения токсического воздействия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему. Пиридоксин не влияет на противомикробную активность активных веществ, входящих в состав препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В некоторых случаях во время лечения развивается фатальный лекарственный гепатит. Риск повышается с возрастом (наибольшая частота в возрастной группе 35-64 лет), особенно при ежедневном употреблении этанола. Поэтому ежемесячно необходимо контролировать функцию печени, лицам старше 35 лет функцию печени дополнительно исследуют перед началом лечения.

Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени и послеродовой период; при данных обстоятельствах контроль функции печени (лабораторный и клинический) следует проводить чаще.

При проявлении побочных эффектов со стороны печени (необъяснимая анорексия, тошнота, рвота, потемнение мочи, желтуха, сыпь, парестезии кистей и стоп, слабость, утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье) препарат немедленно отменяют.

Пациентам, ранее перенесшим изониазидный гепатит, назначают альтернативные противотуберкулезные лекарственные средства. При необходимости возобновления терапии, ее начинают после полного разрешения клинических и лабораторных признаков гепатита с последующим постоянным контролем функции печени.

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

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скипджека), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности МАО и диаминоксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

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

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

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

При определении уробилиногена с помощью реагента Эрлиха могут искажаться результаты.

Во время лечения пациенты должны воздерживаться от приема этанола.

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

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

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

Каждая банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

25 банок по 100 таблеток вместе с инструкциями по применению в коробке 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

2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. ПРЕТЕНЗИИ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»),

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29

Телефон/факс (495) 702-95-03