

Инструкция по применению препарата

Фтизопирам®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: Р N003731/01-020413

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Фтизопирам®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:
Изониазид + Пиразинамид

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;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный 22 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7 мг,
стеариновая кислота 7 мг, кремния диоксид коллоидный 7 мг, тальк 7 мг.

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противотуберкулезное средство комбинированное

КОД АТХ: J04AC51

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Противотуберкулезное комбинированное средство.

Изониазид – противотуберкулезное средство; действует бактериостатически. Является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-ненасыщенных жирных кислот в мико- левую 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 мико- бактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода.

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.

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-ацетилизониозида, 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 – 7,8-19,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель T_{1/2} значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение T_{1/2} составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5,1 ч (900 мг). При повторных назначениях T_{1/2} укорачивается до 2-3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов – N-ацетилизониозида и изоникотиновой кислоты. При этом у «быстрых ацетилаторов» содержание N-ацетилизониозида 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. Пипразинамид. 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 – пипразиновая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит – 5-гидроксипипразиновую кислоту. Период полувыведения – 8-9 ч.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, хроническая почечная недостаточность, острый гепатит, лекарственный гепатит, печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения изониазидом), цирроз печени, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; микседема, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Гиперурикемия, подагра, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия; алкоголизм.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и дети от 3-х лет. Внутрь, после еды один раз в сутки. Дозирование проводится по изониазиду: 5-10 мг/кг массы больного. Препарат применяется ежедневно в период интенсивной терапии (3-4 месяца), в последующее время – через день. Общая курсовая доза препарата для каждого больного индивидуальна и зависит от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, 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: сердцебиение, стенокардия, повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, снижение аппетита, гастралгия, обострение пептической язвы, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ), гипербилирубинемия, билирубинурия, желтуха, гепатомегалия, болезненность в области печени, «желтая» атрофия печени; токсический гепатит, в т.ч. с летальным исходом.

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

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, гиперурикемия, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ: гиповитаминоз В6, пеллагра, гипергликемия, метаболический ацидоз, гинекомастия, обострение подагры.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

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

Прочие: гипертермия, акне, повышение концентрации сывороточного железа, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

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

Изониазид снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфен-танила.

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 Р450.

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.

Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов. Изониазид замедляет метаболизм карбамазепина.

Дисульфирам повышает риск развития психических расстройств.

Снижает концентрацию в крови кетоконазола.

Изониазид снижает эффективность пероральных контрацептивных лекарственных средств, глипизид, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; подавляет выведение триазолама; снижает концентрацию ионов цинка в крови (увеличивает его выведение).

С осторожностью следует комбинировать изониазид 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» ацелированием 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).

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, сульфинпиразон.

При одновременном применении с пиразинамидом концентрации в крови и эффективность циклоспорина могут снижаться.

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 чеддера), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, сипиджека), 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 диаминооксидазы 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.

При риске развития периферического неврита рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина. Необходимо ежемесячно контролировать функцию почек, картину периферической крови, активность АЛТ и концентрацию мочевой кислоты в крови.

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

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

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 150 мг + 500 мг.

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

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

Каждая банка или 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

25 банок или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций 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 6 мес. 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