

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОНІАЗИД-ДАРНИЦЯ
(Isoniazid-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: isoniazid;

1 таблетка містить ізоніазиду 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, метилцелюлоза, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, білого або білого з кремовим відтінком кольору, із рискою та фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізоніазид-Дарниця інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразу та гальмує синтез міколевих кислот клітинної стінки мікобактерій туберкульозу. Лікарський засіб має високу бактеріостатичну активність проти мікобактерій туберкульозу, затримуючи їх ріст у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, що швидко розмножуються. Слабко впливає на збудники інших інфекційних захворювань.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Час досягнення максимальної концентрації в крові (T_{max}) становить 1-4 години. Зв'язування з білками плазми становить до 10 %. Об'єм розподілу - 0,56-0,76 л/кг. Туберкулостатична концентрація після прийому в разовій дозі зберігається протягом 6-24

годин. Широко розподіляється у тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину, плевральний випіт, асцитичну рідину, шкіру, легені, мокротиння, слину, казеозні маси. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко.

Метаболізується в печінці шляхом ацетилювання. Швидкість ацетилювання генетично детермінована та зумовлена рівнем активності N-ацетилтрансферази. Залежно від швидкості ацетилювання хворих поділяють на «швидких» та «повільних» інактиваторів. У «швидких» інактиваторів період напіввиведення ізоніазиду становить 0,5–1,6 години, а кількість незміненої речовини, виділеної нирками, – менше 10 % на добу. У «повільних» інактиваторів – відповідно 2–5 годин та понад 10 % на добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- У комбінації з 3–4 іншими протитуберкульозними препаратами – для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій;
- як монотерапія – для лікування латентної туберкульозної інфекції;
- як монотерапія – для профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Епілепсія та інші захворювання, які супроводжуються схильністю до судомних нападів, тяжкі психози, поліомієліт (у т. ч. в анамнезі), токсичний гепатит в анамнезі внаслідок застосування похідних гідразиду ізонікотинової кислоти (фтивазид), виражений атеросклероз, гостра печінкова та/або ниркова недостатність.

Застосування ізоніазиду в дозі вище 10 мг/кг маси тіла на добу протипоказане у період вагітності, при серцево-легеневій недостатності, артеріальній гіпертензії II–III ступеня, ішемічній хворобі серця, захворюваннях нервової системи, бронхіальній астмі, хронічній нирковій недостатності, гепатиті у період загострення, цирозі печінки, псоріазі, екземі у формі загострення, мікседемі, гіпотиреозі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антацидні засоби – зменшення абсорбції ізоніазиду (інтервал між їх прийомом повинен становити не менше 1 години).

Непрямі антикоагулянти, бензодіазепіни, фенітоїн, карбамазепін, теофілін, інгібітори MAO – ізоніазид потенціює ефекти даних лікарських засобів (у т. ч. токсичні).

Ізоніазид може знижувати печінковий метаболізм бензодіазепінів (наприклад, діазепаму, флуразепаму, тріазоламу, мідазоламу), що призводить до підвищення концентрації останніх у плазмі крові. Пацієнтів слід ретельно перевірити на наявність ознак бензодіазепінової токсичності, а дози бензодіазепінів потрібно скоригувати відповідним чином.

Потенційно гепатотоксичні та нейротоксичні засоби (у тому числі етанол, рифампіцин, парацетамол) – підвищується ймовірність розвитку токсичного гепатиту та нейропатії (з парацетамолом збільшується ризик розвитку гепатотоксичної дії).

Вальпроат – при одночасному застосуванні підвищується концентрація вальпроату в плазмі крові.

Ставудин – підвищується ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії.

Оскільки кліренс ізоніазиду подвоюється разом із зальцитабіном у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, треба контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування.

Вітамін B₆ і глутамінова кислота – при комбінуванні знижується ймовірність побічних ефектів ізоніазиду.

Для посилення ефективності Ізоніазид-Дарниця слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами (наприклад, рифампіцин, етамбутол, піразинамід), а при змішаній інфекції – одночасно з антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (наприклад, офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаніламидами (наприклад, ко-тримоксазол), макролідами (наприклад, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин).

Посилює протиаритмічні властивості дифеніну.

Тривале застосування ізоніазиду може знижувати плазмовий кліренс та збільшувати тривалість дії алфетанілу.

Глюкокортикостероїди – при одночасному застосуванні підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду.

При призначенні ізоніазиду пацієнтам із повільною інактивацією лікарського засобу, які одночасно отримують парааміносаліцилову кислоту, тканинна концентрація лікарського засобу може бути підвищена, внаслідок чого зростає ризик розвитку побічних ефектів.

Ізоніазид може сповільнювати печінковий метаболізм примідону, тріазоламу, хлорзоксазону, дисульфіраму, що може призвести до збільшення токсичності.

Ізоніазид може зменшити терапевтичний ефект леводопи.

Одночасне застосування з ітраконазолом не рекомендується через можливе істотне зниження концентрації останнього в сироватці крові і відсутність терапевтичного ефекту.

Ізоніазид при одночасному застосуванні з кетоконазолом може зменшувати рівень останнього в сироватці крові, тому необхідно контролювати концентрацію лікарського засобу в крові і при необхідності збільшити дозу.

Ізоніазид при застосуванні з *ацетамінофеном* збільшує його токсичність за рахунок генерації і накопичення метаболітів у печінці, що може призвести до серйозних побічних реакцій.

Одночасне застосування ізоніазиду з *фенобарбіталом* може призвести до посилення гепатотоксичності.

Аміназин: одночасне застосування може погіршити метаболізм ізоніазиду. Пацієнтів слід контролювати щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

Галоперидол: одночасне застосування може підвищити плазмовий рівень галоперидолу. Необхідно коригувати дозу галоперидолу.

Антикоагулянти (кумарин- або індандіонпохідні, наприклад варфарин): одночасне застосування може пригнічувати ферментативний метаболізм антикоагулянтів, що призводить до збільшення концентрації в плазмі крові з підвищеним ризиком кровотечі. Слід ретельно контролювати протромбіновий час.

Енфлюран: при сумісному застосуванні ізоніазид може збільшувати утворення потенційно нефротоксичних неорганічних фторидів – метаболітів енфлюрану.

Теофілін: зростає концентрація теофіліну у плазмі крові, тому потрібно контролювати рівень теофіліну в крові і відповідно коригувати дозу лікарського засобу.

Прокаїнамід: збільшується плазмова концентрація ізоніазиду. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

Кортикостероїди (наприклад, *преднізолон*): необхідно коригувати дозу ізоніазиду.

Гідроксид алюмінію: погіршується всмоктування ізоніазиду. Під час терапії ізоніазидом необхідно застосовувати кислотопригнічувальні лікарські засоби або антациди, що не містять гідроксид алюмінію.

Метаболізм ізоніазиду та його метаболіту ацетил ізоніазиду не змінюється при надмірному вживанні *алкоголю*, але можливе його збільшення у осіб, які зловживають алкоголем, однак цей ефект не визначений.

Також можлива взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять *гістамін* і *тирамін* (твердий сир, червоне вино, тунець та інші тропічні риби): можуть розвинути побічні реакції, такі як головний біль, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, припливи, артеріальна гіпотензія.

Ізоніазид-Дарниця не слід приймати під час вживання їжі. Дослідження показали, що біодоступність ізоніазиду значно знижується при застосуванні разом із їжею.

Особливості застосування.

У результаті монотерапії ізоніазидом утворюються стійкі штами мікобактерій, тому його слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. При змішаній інфекції одночасно з ізоніазидом слід призначати антибіотики широкого спектра дії, фторхінолони, сульфаніламід.

Необхідно правильно підбирати дозу відповідно до спроможності інактивувати ізоніазид. Перед призначенням ізоніазиду доцільно визначати швидкість його інактивації за вмістом активних речовин у крові та сечі. Пацієнтам, у яких спостерігається швидка інактивація, ізоніазид слід призначати у більш високих дозах. «Швидкими інактиваторами» вважають хворих, у яких виділяється на добу із сечею менше 10 % активного ізоніазиду щодо прийнятої дози (період напіввиведення лікарського засобу – близько 1 години), «повільними» («слабкими») – виділяється понад 10 % (період напіввиведення ізоніазиду – близько 3 годин).

Для зменшення побічних ефектів одночасно з ізоніазидом слід призначати піридоксину гідрохлорид (внутрішньо або внутрішньом'язово) або глутамінову кислоту, тіаміну хлорид чи тіаміну бромід (внутрішньом'язово), натрієву сіль АТФ.

Усім пацієнтам потрібно контролювати функцію печінки у процесі лікування.

Потрібно дотримуватись спеціальних запобіжних заходів для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Будь-яке погіршення функції печінки у цих хворих є показанням для припинення лікування.

Якщо рівень АСТ в сироватці крові зростає більше ніж у три рази або підвищиться рівень білірубіну, прийом лікарського засобу необхідно припинити.

Ізоніазид не слід призначати особам із серйозними побічними реакціями на лікарські засоби, включаючи медикаментозно-індуковані захворювання печінки.

Ризик токсичності ізоніазиду підвищується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Під час лікування необхідний лікарський контроль, регулярне проведення функціональних печінкових проб і офтальмологічного обстеження. У перший місяць обстеження необхідно проводити не рідше 2 разів, потім – 1 раз на місяць.

Не слід призначати ізоніазид при епілепсії, схильності до судомних нападів.

Слід бути обережними, призначаючи ізоніазид пацієнтам, які приймають інші потенційно гепатотоксичні лікарські засоби, які страждають на цукровий діабет, хронічний алкоголізм, при порушеннях функції печінки або нирок.

Також ризик ізоніазидіндукованої гепатотоксичності зростає у пацієнтів віком від 35 років, особливо жіночої статі, в осіб з повільною інактивацією лікарського засобу, у ВИЛ-інфікованих, які страждають від недоїдання, у пацієнтів з нейропатією.

При появі перших симптомів гепатиту (відчуття нездужання, стомлюваність, нудота, відсутність апетиту) лікування необхідно негайно припинити.

Під час лікування слід уникати вживання алкогольних напоїв.

У хворих на цукровий діабет можливий позитивний результат глюкозуричного тесту.

Пацієнтам, у яких є ризик розвитку нейропатії або піридоксинової недостатності (хворі на діабет, хронічний алкоголізм, пацієнти з гіпотрофією, з термінальною стадією ниркової недостатності, вагітні, ВИЛ-інфіковані), слід призначати піридоксин.

Може відбуватися потенційна взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять

гістамін і тирамін (твердий сир, червоне вино, тунець та інші тропічні риби): можуть розвинути побічні реакції, такі як головний біль, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, припливи, артеріальна гіпотензія.

Ізоніазид не слід приймати під час вживання їжі. Дослідження показали, що біодоступність ізоніазиду значно знижується при його застосуванні разом із їжею.

Цей лікарський засіб містить натрій. Це слід брати до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності протипоказано застосування лікарського засобу у дозі вище 10 мг/кг на добу. У дозі до 10 мг/кг маси тіла на добу застосування ізоніазиду можливе з урахуванням співвідношення користь/ризик. При застосуванні Ізоніазиду-Дарниця вагітним жінкам (у добовій дозі до 10 мг/кг маси тіла) необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагії (внаслідок гіповітамінозу К), а також затримку психомоторного розвитку плода.

Ізоніазид проникає у грудне молоко, тому, враховуючи імовірність розвитку гепатиту та периферичного невриту у дитини, необхідно вирішити питання про припинення годування груддю або припинення застосування лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Водіям та операторам складних механізмів слід враховувати імовірність розвитку побічних ефектів з боку нервової системи, що можуть вплинути на здатність концентрувати увагу та швидкість реакції.

Спосіб застосування та дози.

Добову та курсову дозу встановлюють індивідуально залежно від перебігу та форми захворювання, ступеня інактивації ізоніазиду, ефективності терапії та переносимості лікарського засобу.

Ізоніазид слід застосовувати внутрішньо до їди або через 30–40 хвилин після вживання їжі.

Дорослим і дітям призначають у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на добу при щоденному застосуванні або 10 мг/кг маси тіла при інтермітуючому прийомі (3 рази на тиждень).

Максимальна добова доза для дорослих становить 600 мг, для дітей – 500 мг.

Лікування активного туберкульозу триває 6–8 місяців, з метою профілактики приймати 2–3 місяці.

Діти.

Застосовувати для лікування дітей з масою тіла від 30 кг.

Передозування.

Симптоми: при передозуванні через 0,5–3 години після прийому лікарського засобу можуть з'явитися порушення функції травного тракту (у тому числі печінки) – нудота, блювання, анорексія, метаболічний ацидоз, ацетонурія, гіперглікемія, глюкозурія, нейротоксичні прояви (запаморочення, гарячка, головний біль, порушення зору і слуху, нерозбірливе мовлення, слабкість, дезорієнтація, зорові галюцинації, гіперрефлексія, дихальна недостатність і пригнічення центральної нервової системи, що швидко прогресують, ступор, судоми, кома).

Лікування: викликання блювання, промивання шлунка та введення активованого вугілля протягом 2–3 годин після прийому. Надалі проводити підтримуюче лікування: введення внутрішньовенно піридоксину, повторюючи при необхідності введення кожні 5–30 хвилин. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу).

При судомах слід застосовувати діазепам, розчин магнію сульфату, вітамін B₆, при порушенні функції печінки – метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін B₁₂.

Подальше лікування повинно передбачати особливу увагу до моніторингу/підтримки вентиляції легенів та корекції метаболічного ацидозу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху та дзвін у вухах у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: пневмоніт (алергічний).

З боку шлунково-кишкового тракту: відчуття дискомфорту у животі, анорексія, нудота, сухість у роті, блювання, запор, метеоризм, гострий панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, гепатит, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (SGOT, SGPT), білірубінемія, білірубінурія, жовтяниця, фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу, ізоніазидасоційований гепатит (особливо в осіб із хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем).

З боку нирок та сечовидільної системи: утруднене сечовипускання, затримка сечі; нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит.

З боку ендокринної системи: дефіцит піридоксину, пелагра, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, синдром Кушинга.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, роздратованість, нервозність, ейфорія, порушення сну, безсоння, парестезії, периферична нейропатія, порушення чутливості, периферичний неврит.

З боку психіки: психотичні реакції (включаючи токсичний психоз), починаючи від незначних змін особистості до значних психотичних розладів, почастишання нападів у хворих на епілепсію, м'язові посмикування та судоми, гіперрефлексія, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, біль за грудниною та у ділянці серця, артеріальна гіпертензія, посилення ішемії міокарда в осіб літнього віку.

З боку крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, гемолітична анемія, сидеробластична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматит, пурпура або ексfolіативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, набряк слизової оболонки бронхів, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: ревматоїдний синдром.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: гінекомастія, менорагії.

Загальні розлади: нездужання, слабкість, підвищення температури тіла.

Синдром відміни: головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність.

Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або при тимчасовій перерві у застосуванні лікарського засобу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці;
по 1000 або по 1500, або по 2500 таблеток у контейнерах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ИЗОНИАЗИД-ДАРНИЦА

(Isoniazid-Darnitsa)

Состав:

действующее вещество: isoniazid;

1 таблетка содержит изониазида 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, метилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью, белого или белого с кремовым оттенком цвета, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа.

Противотуберкулезные средства. Код АТХ J04A C01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Изониазид-Дарница ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и тормозит синтез миколовых кислот клеточной стенки микобактерий туберкулёза. Лекарственное средство обладает высокой бактериостатической активностью по отношению к микобактериям туберкулеза, задерживая их рост в концентрации 0,03 мкг/мл. Особенно активен в отношении быстро размножающихся микроорганизмов. Слабо влияет на возбудителей других инфекционных заболеваний.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) составляет 1–4 часа. Связывание с белками плазмы составляет до 10 %. Объем распределения – 0,56–0,76 л/кг. Туберкулостатическая концентрация после приема в разовой дозе сохраняется в течение 6–24 часов. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма, включая спинномозговую жидкость, плевральный выпот, асцитическую жидкость, кожу, лёгкие, мокроту, слюну, казеозные массы. Проникает через плаценту и экскретируется в грудное молоко.

Метаболизируется в печени путём ацетилирования. Скорость ацетилирования генетически детерминирована и обусловлена уровнем активности N-ацетилтрансферазы. В зависимости от скорости ацетилирования больных подразделяют на «быстрых» и «медленных» инактиваторов. У «быстрых» инактиваторов период полувыведения изониазида составляет 0,5–1,6 часа, а количество неизменённого вещества, выделенного почками, – менее 10 % в сутки. У «медленных» инактиваторов – соответственно 2–5 часов и более 10 % в сутки.

Клинические характеристики.

Показания.

- В комбинации с 3–4 другими противотуберкулезными препаратами – для лечения активного туберкулеза всех форм и локализаций;
- в качестве монотерапии – для лечения латентной туберкулезной инфекции;

- в качестве монотерапии – для профилактики туберкулеза у лиц, которые были или есть в близком контакте с больными туберкулезом.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к изониазиду или к вспомогательным веществам лекарственного средства.

Эпилепсия и другие заболевания, сопровождающиеся склонностью к судорожным приступам, тяжелые психозы, полиомиелит (в т. ч. в анамнезе), токсический гепатит в анамнезе вследствие применения производных гидразида изоникотиновой кислоты (фтивазид), выраженный атеросклероз, острая печеночная и/или почечная недостаточность.

Применение изониазида в дозе выше 10 мг/кг массы тела в сутки противопоказано в период беременности, при сердечно-легочной недостаточности, артериальной гипертензии

II-III степени, ишемической болезни сердца, заболеваниях нервной системы, бронхиальной астме, хронической почечной недостаточности, гепатите в период обострения, циррозе печени, псориазе, экземе в форме обострения, микседеме, гипотиреозе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антацидные средства – уменьшение абсорбции изониазида (интервал между их приемом должен составлять не менее 1 часа).

Непрямые антикоагулянты, бензодиазепины, фенитоин, карбамазепин, теофиллин, ингибиторы МАО – изониазид потенцирует эффекты данных лекарственных средств (в т. ч. токсические).

Изониазид может снижать печеночный метаболизм *бензодиазепинов* (например, *диазепама, флуразепама, триазолама, мидазолама*), что приводит к повышению концентрации последних в плазме крови. Пациентов следует тщательно проверить на наличие признаков бензодиазепиновой токсичности, а дозы бензодиазепинов нужно скорректировать соответствующим образом.

Потенциально гепатотоксические и нейротоксические средства (в том числе этанол, рифампицин, парацетамол) – повышается вероятность развития токсического гепатита и нейропатии (с парацетамолом увеличивается риск развития гепатотоксического действия).

Вальпроат – при одновременном применении повышается концентрация вальпроата в плазме крови.

Ставудин – повышается риск развития дистальной сенсорной нейропатии.

Поскольку клиренс изониазида удваивается вместе с *зальцитабином* у ВИЧ-инфицированных пациентов, нужно контролировать концентрацию изониазида и зальцитабина для обеспечения эффективности лечения.

Витамин B₆ и глутаминовая кислота – при комбинации снижается вероятность побочных

эффектов изониазида.

Для усиления эффективности Изониазид-Дарница следует применять в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (например, рифампицин, этамбутол, пиразинамид), а при смешанной инфекции – одновременно с антибиотиками широкого спектра действия: фторхинолонами (например, офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаниламидами (например, ко-тримоксазол), макролидами (например, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин).

Усиливает противоаритмические свойства дифенина.

Длительное применение изониазида может снижать клиренс и увеличивать продолжительность действия алфетанила.

Глюкокортикостероиды – при одновременном применении повышается метаболизм и элиминация изониазида.

При назначении изониазида пациентам с медленной инактивацией лекарственного средства, одновременно получающим парааминосалициловую кислоту, тканевая концентрация лекарственного средства может быть повышена, вследствие чего возрастает риск развития побочных эффектов.

Изониазид может замедлять печеночный метаболизм примидона, триазолама, хлорзоксазона, дисульфирама, что может привести к увеличению токсичности.

Изониазид может уменьшить терапевтический эффект леводопы.

Одновременное применение с итраконазолом не рекомендуется из-за возможного существенного снижения концентрации последнего в сыворотке крови и отсутствия терапевтического эффекта.

Изониазид при одновременном применении с кетоконазолом может уменьшать уровень последнего в сыворотке крови, поэтому необходимо контролировать концентрацию лекарственного средства в крови и при необходимости увеличить дозу.

Изониазид при применении с ацетаминофеном увеличивает его токсичность за счет генерации и накопления метаболитов в печени, что может привести к серьезным побочным реакциям.

Одновременное применение изониазида с фенobarбиталом может привести к усилению гепатотоксичности.

Аминазин: одновременное применение может ухудшить метаболизм изониазида. Пациентов следует контролировать по отношению токсического действия со стороны изониазида.

Галоперидол: одновременное применение может повысить плазменный уровень галоперидола. Необходимо корректировать дозу галоперидола.

Антикоагулянты (кумарин- или индандионпроизводные, например варфарин): одновременное применение может подавлять ферментативный метаболизм антикоагулянтов, что приводит к увеличению концентрации в плазме крови с повышенным риском кровотечения. Следует тщательно контролировать протромбиновое время.

Энфлюран: при совместном применении изониазид может увеличивать образование потенциально нефротоксических неорганических фторидов – метаболитов энфлюрана.

Теофиллин: растет концентрация теофиллина в плазме крови, поэтому необходимо контролировать уровень теофиллина в крови и соответственно корректировать дозу лекарственного средства.

Прокаинамид: увеличивается плазменная концентрация изониазида. Необходим мониторинг состояния пациентов относительно токсического действия со стороны изониазида.

Кортикостероиды (например, *преднизолон*): необходимо корректировать дозу изониазида.

Гидроксид алюминия: ухудшается всасывание изониазида. Во время терапии изониазидом необходимо применять кислотоугнетающие лекарственные средства или антациды, не содержащие гидроксид алюминия.

Метаболизм изониазида и его метаболита ацетил изониазида не изменяется при чрезмерном употреблении *алкоголя*, но возможно его увеличение у людей злоупотребляющих алкоголем, однако этот эффект не определен.

Также возможно взаимодействие изониазида с продуктами питания, содержащими *гистамин* и *тирамин* (твердый сыр, красное вино, тунец и другие тропические рыбы): могут развиваться побочные реакции, такие как головная боль, повышенная потливость, ощущение сердцебиения, приливы, артериальная гипотензия.

Изониазид-Дарница не следует принимать во время еды. Исследования показали, что биодоступность изониазида значительно снижается при его применении вместе с едой.

Особенности применения.

В результате монотерапии изониазидом образуются устойчивые штаммы микобактерий, поэтому его следует применять в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. При смешанной инфекции одновременно с изониазидом следует назначать антибиотики широкого спектра действия, фторхинолоны, сульфаниламиды.

Необходимо правильно подбирать дозу в зависимости от способности инактивировать изониазид. Перед назначением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активных веществ в крови и моче. Пациентам, у которых наблюдается быстрая инактивация, изониазид следует назначать в более высоких дозах. «Быстрыми инактиваторами» считают больных, у которых выделяется в сутки с мочой менее 10 % активного изониазида относительно принятой дозы (период полувыведения лекарственного средства – около 1 часа), «медленными» («слабыми») – выделяющих более 10 % (период полувыведения изониазида – около 3 часов).

Для уменьшения побочных эффектов одновременно с изониазидом следует назначать пиридоксина гидрохлорид (внутри или внутримышечно) или глутаминовую кислоту, тиамина хлорид или тиамина бромид (внутримышечно), натриевую соль АТФ.

Всем пациентам нужно контролировать функцию печени в процессе лечения.

Нужно соблюдать специальные меры предосторожности для пациентов с нарушениями

функции печени. Любое ухудшение функции печени у этих больных является показанием для прекращения лечения.

Если уровень АСТ в сыворотке крови вырастет более чем в три раза или повысится уровень билирубина, прием лекарственного средства необходимо прекратить.

Изониазид не следует назначать лицам с серьезными побочными реакциями на лекарственные средства, включая медикаментозно-индуцированные заболевания печени.

Риск токсичности изониазида повышается при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина – менее 10 мл/мин).

Во время лечения необходим врачебный контроль, регулярное проведение функциональных печеночных проб и офтальмологического обследования. В первый месяц обследование необходимо проводить не реже 2 раз, затем – 1 раз в месяц.

Не следует назначать изониазид при эпилепсии, склонности к судорожным приступам. Следует с осторожностью назначать изониазид пациентам, принимающим другие потенциально гепатотоксические лекарственные средства, страдающим сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, при нарушениях функции печени или почек.

Также риск изониазидиндуцированной гепатотоксичности возрастает у пациентов от 35 лет, особенно женского пола, у лиц с медленной инактивацией лекарственного средства, у ВИЧ-инфицированных, страдающих от недоедания, у пациентов с нейропатией.

При появлении первых симптомов гепатита (недомогание, утомляемость, тошнота, отсутствие аппетита) лечение следует немедленно прекратить.

Во время лечения следует избегать употребления алкогольных напитков.

У больных сахарным диабетом возможен положительный результат глюкозурического теста.

Пациентам, у которых есть риск развития нейропатии или пиридоксиновой недостаточности (больные диабетом, хроническим алкоголизмом, пациенты с гипотрофией, с терминальной стадией почечной недостаточности, беременные, ВИЧ-инфицированные), следует назначать пиридоксин.

Может происходить потенциальное взаимодействие изониазида с продуктами питания, содержащими гистамин и тирамин (твердый сыр, красное вино, тунец и другие тропические рыбы): могут развиваться побочные реакции, такие как головная боль, повышенная потливость, ощущение сердцебиения, приливы, артериальная гипотензия.

Изониазид не следует принимать во время еды. Исследования показали, что биодоступность изониазида значительно снижается при его применении вместе с пищей.

Это лекарственное средство содержит натрий. Это следует учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

В период беременности противопоказано применение лекарственного средства в дозе выше

10 мг/кг в сутки. В дозе до 10 мг/кг массы тела в сутки применение изониазида возможно с учетом соотношения польза/риск. При применении Изониазида-Дарница беременным женщинам (в суточной дозе до 10 мг/кг массы тела) необходимо учитывать, что изониазид проникает через плаценту и может вызвать развитие миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагии (вследствие гиповитаминоза К), а также задержку психомоторного развития плода.

Изониазид проникает в грудное молоко, поэтому, учитывая вероятность развития гепатита и периферического неврита у ребенка, необходимо решить вопрос о прекращении кормления грудью или прекращении применения лекарственного средства.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Водителям и операторам сложных механизмов нужно учитывать вероятность развития побочных эффектов со стороны нервной системы, которые могут повлиять на способность концентрировать внимание и скорость реакции.

Способ применения и дозы.

Суточную и курсовую дозу устанавливают индивидуально в зависимости от течения и формы заболевания, степени инактивации изониазида, эффективности терапии и переносимости лекарственного средства.

Изониазид следует применять внутрь до еды или через 30–40 минут после приема пищи.

Взрослым и детям назначают в суточной дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки при ежедневном применении или 10 мг/кг при интермиттирующем приеме (3 раза в неделю).

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 600 мг, для детей – 500 мг.

Лечение активного туберкулеза длится 6–8 месяцев, с целью профилактики принимать 2–3 месяца.

Дети.

Применять для лечения детей с массой тела от 30 кг.

Передозировка.

Симптомы: при передозировке через 0,5–3 часа после приема лекарственного средства могут появиться нарушения функции пищеварительного тракта (в том числе печени) – тошнота, рвота, анорексия, метаболический ацидоз, ацетонурия, гипергликемия, глюкозурия, нейротоксические проявления (головокружение, лихорадка, головная боль, нарушения зрения и слуха, невнятная речь, слабость, дезориентация, зрительные галлюцинации, гиперрефлексия, дыхательная недостаточность и угнетение центральной нервной системы, быстро прогрессирующие, ступор, судороги, кома).

Лечение: вызывание рвоты, промывание желудка и введение активированного угля в течение 2–3 часов после приема. В дальнейшем проводить поддерживающее лечение: введение внутривенно пиридоксина, повторяя при необходимости введение каждые 5–30 минут. Гемодиализ эффективно выводит изониазид из крови (до 73 % изониазида в течение одного пятичасового сеанса).

При судорогах следует применять диазепам, раствор магния сульфата, витамин В₆, при нарушении функции печени – метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂.

Дальнейшее лечение должно предусматривать особое внимание мониторинга/поддержки вентиляции легких и коррекции метаболического ацидоза. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения: неврит зрительного нерва, атрофия зрительного нерва.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: потеря слуха и звон в ушах у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит (аллергический).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: ощущение дискомфорта в животе, анорексия, тошнота, сухость во рту, рвота, запор, метеоризм, острый панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени, гепатит, повышение уровня сывороточных трансаминаз (SGOT, SGPT), билирубинемия, билирубинурия, желтуха, фульминантная печеночная недостаточность, которая может привести к развитию некроза, изониазод ассоциированный гепатит (особенно у лиц с хроническими заболеваниями печени или у тех, кто злоупотребляет алкоголем).

Со стороны почек и мочевыводящей системы: затрудненное мочеиспускание, задержка мочи; нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит.

Со стороны эндокринной системы: дефицит пиридоксина, пеллагра, гипергликемия, метаболический ацидоз, синдром Кушинга.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, раздражительность, нервозность, эйфория, нарушения сна, бессонница, парестезии, периферическая нейропатия, нарушения чувствительности, периферический неврит.

Со стороны психики: психотические реакции (включая токсический психоз), начиная от незначительных изменений личности до существенных психотических расстройств, учащение припадков у больных эпилепсией, мышечные подергивания и судороги, гиперрефлексия, токсическая энцефалопатия, расстройства памяти, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, боль за грудиной и в области сердца, артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у лиц пожилого возраста.

Со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, гемолитическая анемия, сидеробластическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения, нейтропения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая реакции гиперчувствительности, такие как лекарственная лихорадка, кожные высыпания (кореподобный, макулопапулезный дерматит, пурпура или эксфолиативный дерматит), кожный зуд, интерстициальный пневмонит, отек слизистой оболочки бронхов, лимфаденопатия и васкулит; возможно обострение симптомов системной красной волчанки или появление волчаночноподобного синдрома.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: ревматоидный синдром.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: гинекомастия и меноррагии.

Общие нарушения: недомогание, слабость, повышение температуры тела.

Синдром отмены: головная боль, бессонница, раздражительность, нервозность.

Обычно побочные эффекты проходят при уменьшении дозы или при временном перерыве в применении лекарственного средства.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке; по 1000 или по 1500, или по 2500 таблеток в контейнерах.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.