

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Изониазид Фармасинтез, 100 мг, таблетки.

Изониазид Фармасинтез, 150 мг, таблетки.

Изониазид Фармасинтез, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изониазид.

Изониазид Фармасинтез, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг изониазида.

Изониазид Фармасинтез, 150 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 150 мг изониазида.

Изониазид Фармасинтез, 200 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200 мг изониазида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение и профилактика всех форм туберкулеза, вызванных чувствительной к изониазиду *M. tuberculosis*, в составе комбинированной терапии.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства по правилам применения антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение изониазидом следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения туберкулеза.

Режим дозирования

Дозы и длительность лечения изониазидом устанавливаются индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Лечение

Взрослые:

Суточная доза изониазида (при ежедневном приеме) пациентам с массой тела 33–50 кг – 300 мг, пациентам с массой тела 51–70 кг – 300–600 мг, пациентам с массой тела более 70 кг – 600 мг. Максимальная суточная доза 600 мг.

Дети старше 3 лет:

Суточная доза изониазида (при ежедневном приеме) 7–15 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза 600 мг.

Профилактика:

Внутрь, по 5–10 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 600 мг.

Дозы и длительность приема изониазида должны определяться согласно официальным действующим федеральным руководствам по туберкулезу.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендованные дозы и частота приема изониазида для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе – 300 мг однократно ежедневно.

Пациенты с нарушением функции печени

Изониазид 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 4.4). Применение изониазида противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

В период беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг/кг.

Способ применения

Изониазид принимают внутрь, запивая большим количеством воды. Препарат следует принимать натощак (по крайней мере, за 0,5 часа до еды или через 2 часа после).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к изониазиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом.
- Заболевания печени в стадии обострения.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести.
- Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- алкоголизм;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени;
- почечная недостаточность;
- судорожные припадки;
- 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);
- гипотиреоз;
- сахарный диабет;
- истощение;
- психические заболевания в анамнезе;
- «медленные ацетиляторы»;
- женский пол.

Особые указания

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными препаратами.

В некоторых случаях во время лечения развивается лекарственный гепатит с летальным исходом, 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. 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 проинформированы о необходимости сообщать, о любых проявлениях поражениях 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, хроническим алкоголизмом и психозами в анамнезе, нарушениями функции печени и почек и пациентам, принимающим другие потенциально гепатотоксические препараты. 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. При любых признаках рецидива изониазид немедленно отменяют. У пациентов с острыми заболеваниями печени профилактический прием изониазида следует отложить.

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.

При риске развития периферического неврита (пациентам старше 65 лет, больным сахарным диабетом, беременным женщинам, больным с хронической почечной недостаточностью, больным алкоголизмом, ВИЧ-инфицированные, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10–25 мг/сут пиридоксина.

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеддерского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скиппджека), 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 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 ионов меди могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Одновременное употребление алкоголя способствует усилению гепатотоксических реакций.

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

Лабораторные показатели аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрация билирубина в сыворотке крови может транзиторно повышаться без клинических проявлений.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 в таблице ниже.

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
Альфа-1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в крови	Мониторинг гемодинамики в начале терапии
Ингибиторы алкогольдегидрогеназы		
Дисульфирам	Повышение активности дофамина из-за ингибирования метаболизма дофамина изониазидом и дисульфирамом	Необходим мониторинг неврологических изменений (таких как головокружение, атаксия, перепады настроения или изменения поведения), в этом случае терапию следует отменить или уменьшить дозу дисульфирама
Анальгетики		
Ацетилсалициловая кислота	Возможно ослабление эффекта изониазида	Совместное применение не рекомендуется
Опиоиды (такие как морфин, фентанил, алфентанил, бупренорфин, метадон, кодеин)	Изониазид замедляет метаболизм опиоидов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы опиоидов
Парацетамол	Изониазид усиливает	Совместное применение не

	гепатотоксичность парацетамола	рекомендуется, необходим мониторинг функции печени
Анестетики		
Изофлуран Энфлуран	Изониазид может увеличивать образование потенциально нефротоксического неорганического фтора как метаболита изофлурана и энфлурана (особенно у «быстрых ацетиляторов»), усиление нефротоксичности	Контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после хирургического вмешательства
Общие анестетики	Возможно усиление гепатотоксичности изониазида	Мониторинг функции печени
Антиастматические средства		
Теофиллин	Изониазид замедляет метаболизм теофиллина	Контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови, в частности после прекращения применения изониазида, коррекция дозы теофиллина
Антибиотики		
Циклосерин / теризидон	Усиление токсичности в отношении ЦНС циклосерина / теризидона	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС, при необходимости коррекция дозы циклосерина/теризидона
Пиразинамид	Усиление гепатотоксичности изониазида и пиразинамида	Мониторинг функции печени
Рифампицин	Усиление гепатотоксичности изониазида и рифампицина	Мониторинг функции печени
Этионамид / протионамид	Усиление токсичности в отношении ЦНС изониазида и этионамида / протионамида	Следует уделять повышенное внимание побочным эффектам со стороны ЦНС
Противогрибковые средства		
Итраконазол	Снижение концентрации итраконазола в крови	Неэффективность лечения, совместное применение не рекомендуется
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола в крови	Необходим мониторинг эффективности кетоконазола, при необходимости коррекция дозы кетоконазола
Антихолинергические средства		
Атропин	Усиление токсичности атропина	Совместное применение не рекомендуется
Дарифенацин	Изониазид может замедлять выведение дарифенацина	Возможно усиление эффекта дарифенацина, при необходимости коррекция дозы дарифенацина
Антидепрессанты		

Циталопрам	Изониазид может замедлять выведение циталопрама	Усиление кардиотоксичности, при необходимости коррекция дозы циталопрама; гипокалиемия и гипомagnesия должны быть скорректированы до начала лечения и регулярно контролироваться
Гипогликемические средства		
Инсулин и производные Ингибиторы альфа-глюкозидазы Производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глиниды, инкретиномиметики, ингибиторы ДПП4	Нарушение эффекта гипогликемических препаратов	Мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности гипогликемических препаратов, при необходимости коррекция дозы
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин	Изониазид замедляет метаболизм карбамазепина, возможно усиление гепатотоксичности	Необходим клинический мониторинг, контроль концентрации карбамазепина и функции печени, при необходимости коррекция дозы карбамазепина
Фенитоин	Изониазид замедляет метаболизм фенитоина	Необходим мониторинг побочных эффектов, определение концентрации гидантоина в крови, при необходимости коррекция дозы фенитоина, рекомендуется контроль концентрации фенитоина после отмены изониазида
Примидон	Изониазид замедляет метаболизм примидона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы примидона
Вальпроевая кислота	Токсичность изониазида и вальпроевой кислоты может быть усилена путем взаимного взаимодействия	Необходим мониторинг побочных эффектов, особенно в начале и в конце терапии, при необходимости коррекция дозы вальпроевой кислоты
Этосуксимид	Изониазид замедляет метаболизм этосуксимида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы этосуксимида
Антикоагулянты		
Варфарин и другие кумарины Производные индандиона	Изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышение склонности к кровотечению	При одновременном применении контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии

		коррекция дозы антикоагулянтов
Противопаркинсонические средства		
Леводопа	Уменьшение AUC (площади под фармакокинетической кривой) леводопы, увеличение риска периферической нейропатии за счет леводопы и изониазида	Потеря эффективности леводопы, двигательное беспокойство, тремор, общее ухудшение симптомов паркинсонизма; при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Противопротозойные		
Хлорохин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет хлорохина и изониазида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Галофантрин	Снижение метаболизма галофантрина, повышение концентрации галофантрина в плазме	Необходим мониторинг побочных эффектов со стороны сердца, мониторинг ЭКГ до, во время и после окончания терапии
Бета-адреноблокаторы		
Пропранолол	Пропранолол может снижать плазменный клиренс изониазида	Возможно небольшое повышение концентрации изониазида в плазме крови, клиническая значимость, вероятно, низкая
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации маравирока	При необходимости коррекция дозы маравирока
Глюкокортикостероиды		
Будесонид	Изониазид может увеличивать плазменные концентрации будесонида	Возможно усиление эффекта будесонида при длительной терапии
Преднизолон	Преднизолон может снижать плазменные концентрации изониазида	Возможно снижение эффекта изониазида, при необходимости требуется коррекция дозы изониазида
Антагонисты серотониновых 5-HT ₃ -рецепторов		
Алосетрон	Повышение концентрации алосетрона в плазме	Совместное применение не рекомендуется
Иммуномодуляторы		
Вакцина БЦЖ	Потеря эффекта вакцины (включая применение в терапии рака мочевого пузыря)	Совместное применение не рекомендуется
Интерферон бета-1a	Усиление гепатотоксичности изониазида и интерферона бета-1a	Необходим мониторинг функции печени, если АЛТ в 5 раз > нормы, рекомендуется снижение дозы интерферона бета-1a, которая снова может быть увеличена после нормализации АЛТ
Иммунодепрессанты		

Циклоспорин	Изониазид может влиять на концентрацию циклоспорина в плазме крови	Мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови, при необходимости коррекция дозы циклоспорина
Лефлуномид / терифлуномид	Повышение риска гепатотоксичности за счет изониазида и лефлуномида / терифлуномида	Повышенный риск гепатотоксичности, активность «печеночных» ферментов и концентрацию билирубина следует измерять до начала терапии лефлуномидом/терифлуномидом, затем ежемесячно в течение первых 6 месяцев терапии, а затем через каждые 6–8 месяцев. Пациенты с печеночной недостаточностью или повышенной активностью трансаминаз (АЛТ в 2 раза > нормы) не должны принимать лефлуномид / терафлуномид. 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	Риск периферической нейропатии за счет талидомида и изониазида	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	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида и флувастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина	При признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Ингибиторы МАО		
Транилципромин Моклобемид	Изониазид снижает метаболизм транилципромина и моклобемида (клинически значимо только у «медленных ацетиляторов»)	Возможно повышение эффективности транилципромина и моклобемида у «медленных ацетиляторов», мониторинг побочных эффектов
Миорелаксанты		

Тизанидин	Изониазид может замедлять метаболизм тизанидина, повышение концентрации тизанидина в плазме	Совместное применение не рекомендуется, усиление кардиотоксичности и токсичности в отношении ЦНС, усиление эффекта тизанидина
Хлорзоксазон	Снижение клиренса, повышение концентрации в плазме, и увеличение AUC (около 125 %) хлорзоксазона	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы хлорзоксазона
Нейролептики		
Галоперидол	Изониазид может замедлять метаболизм галоперидола	Необходим мониторинг неврологического статуса, при необходимости коррекция дозы галоперидола
Пимозид	Изониазид может замедлять метаболизм пимозида, повышение концентрации пимозида в плазме	Совместное применение не рекомендуется, тяжелые побочные эффекты со стороны сердца
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз	Повышение риска гепатотоксичности за счет эфавиренза и изониазида	Необходимо тестирование функции печени до и во время лечения
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин Ставудин	Увеличение риска периферической нейропатии за счет изониазида, диданозина и ставудина	Необходим мониторинг побочных эффектов, при признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить или снизить дозы изониазида, диданозина или ставудина
Залцитабин	Повышение клиренса изониазида в 2 раза	Необходим мониторинг эффективности изониазида
Антагонисты опиоидных рецепторов		
Налтрексон	Повышение риска гепатотоксичности за счет налтрексона и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо тестирование функции печени
Ингибиторы фосфодиэстеразы		
Рофлумиласт	Изониазид может увеличивать биодоступность рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта	Возможно повышение эффективности рофлумиласта
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM)		
Торемифен	Изониазид может увеличивать концентрацию торемифена в плазме	Регулярное измерение электролитов, общий анализ крови, проверка функции печени
Спазмолитики		
Толтеродин	Изониазид может увеличивать концентрации толтеродина в плазме	При необходимости снижение дозы толтеродина при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4, такими

		как изониазид (1 мг толтеролина 2 раза в день), необходим клинический мониторинг
Симпатомиметики		
Адреналин, норадреналин		Усиление побочных эффектов
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		
Клопидогрел	Изониазид уменьшает биоактивацию путем ингибирования CYP2C19 и тем самым снижает эффект клопидогрела	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг эффективности клопидогрела
Транквилизаторы		
Бензодиазепины (такие как диазепам, мидазолам, триазолам)	Изониазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы бензодиазепинов
Витамины		
Витамин B6	Изониазид усиливает выведение пиридоксина	Рекомендуется профилактическое введение пиридоксина во время терапии изониазидом
Витамин D	Изониазид снижает плазменную концентрацию витамина D	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	Изониазид снижает концентрацию никотиновой кислоты (ингибирование включения никотиновой кислоты в никотинамидадениндинуклео тид)	
Цитостатики		
Бендамустин	Изониазид увеличивает концентрацию бендамустина в плазме	Эффект бендамустина следует тщательно контролировать на наличие признаков токсичности, таких как лейкопения, инфекции, тромбоцитопения, кровотечение, анемия и нейтропения, при необходимости коррекция дозы бендамустина
Клофарабин	Усиление гепатотоксичности клофарабина и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходим

Гефитиниб	Изониазид может замедлять метаболизм гефитиниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы гефитиниба
Метотрексат	Усиление гепатотоксичности метотрексата и изониазида	Следует избегать совместного применения, необходимо контролировать показатели функции печени
Пазопаниб	Изониазид может замедлять метаболизм пазопаниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, измерение электролитов, ЭКГ, тесты функции печени, до и во время лечения, при необходимости коррекция дозы пазопаниба
Тиогуанин	Усиление гепатотоксичности тиогуанина и изониазида	Тестирование функции печени
Антациды		
Антациды (особенно алюминийсодержащие)	Снижение абсорбции и концентрации изониазида в крови	Следует избегать совместного применения, антациды следует принимать не ранее, чем через 1 час после приема изониазида
Другие		
Хенодесоксихолевая кислота	Метаболизм (ацетилирование) и экскреция изониазида могут быть увеличены	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 чеддерского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скиппджека), 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 диаминоксидазы 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Изониазид проникает через плаценту, поэтому применение препарата в период беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При беременности препарат не назначают в дозах выше 10 мг/кг.

Лактация

Изониазид проникает в грудное молоко. На время лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии изониазида на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Следует принимать во внимание потенциальную возможность развития таких побочных эффектов, как головокружение, вертиго, судороги, сонливость, снижение концентрации внимания и расстройства зрения.

При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая нейропатия), что влияет на способность управления транспортными средствами и на работу со сложным оборудованием.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Связанные с изониазидом нежелательные явления, в основном, зависят от возраста и дозы и более выражены у «медленных ацетиляторов».

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органный классификацией и с распределением по частоте возникновения.

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
Частота неизвестна	эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин-дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
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, волчаночноподобный синдром, лимфаденопатия
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Частота неизвестна	в основном обратимая гиперфункция коры надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами/ гинекомастией у мужчин)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
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
<i>Психические нарушения</i>	
Частота неизвестна	психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
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
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Редко	атрофия зрительного нерва

Системно-органный класс	
Категория частоты	
Частота неизвестна	неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
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
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Частота неизвестна	аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Частота неизвестна	васкулит, повышение или снижение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Частота неизвестна	острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота)
Частота неизвестна	панкреатит (см. раздел 4.4), сухость во рту
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Очень часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нечасто	гепатит
Частота неизвестна	острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в том числе с летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	мышечный тремор
Частота неизвестна	ревматический синдром, рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	гломерулонефрит (в основном, обратимый), дизурия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Редко	токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы проявляются в течение 0,5–3 ч после применения: тошнота, рвота, головокружение, смазанная речь, нарушение зрения, зрительные галлюцинации. При выраженной передозировке: респираторный дистресс-синдром, угнетение центральной нервной системы, быстро переходящее из ступора в кому, тяжёлые некупируемые судороги, тяжёлый метаболический ацидоз, ацетонурия, гипергликемия.

Лечение: при выраженной передозировке (80–150 мг/кг) недостаточная терапия приводит к нейротоксичности с летальным исходом. При адекватной терапии прогноз благоприятный. При бессимптомной передозировке: активированный уголь, промывание желудка. При приёме в дозе более 80 мг/кг в той же дозе внутривенно вводят пиридоксин, если доза принятого изониазида неизвестна, то взрослым внутривенно вводят 5 г пиридоксина, детям – 80 мг/кг в течение 30–60 мин.

При клинических проявлениях: адекватная вентиляция, поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, профилактика аспирации желудочного содержимого. Если доза принятого изониазида известна, внутривенно болюсно вводят то же количество пиридоксина в течение 3–5 мин. Если доза принятого изониазида неизвестна, то взрослым внутривенно вводят 5 г пиридоксина, детям – 80 мг/кг. Если судороги не прекращаются, дозу можно повторить. Редко приходится назначать дозу более 10 г. Максимальная безопасная доза пиридоксина при передозировке изониазидом неизвестна. При неэффективности пиридоксина назначают диазепам.

Необходимо контролировать содержание электролитов, мочевины, глюкозы и парциального давления газов в крови. При развитии метаболического ацидоза натрия

гидрокарбонат может усилить гиперкапнию (необходим постоянный мониторинг).

Диализ назначают, если судороги и ацидоз не купировались пиридоксином, диазепамом и натрия гидрокарбонатом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; гидразиды.

Код АТХ: J04AC01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Действует бактериостатически. Является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящим белком)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвлённой 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Изониазид быстро и полно абсорбируется при приёме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект «первого прохождения» через печень. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации – 1–2 ч, максимальная концентрация после приёма внутрь однократной дозы 300 мг – 3–7 мкг/мл.

Распределение

Связь с белками незначительная – до 10 %. Объём 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 лёгочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Биотрансформация

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 путём образования системой цитохрома Р450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с «медленным» ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является индуктором изофермента CYP2E1.

Элиминация

Период полувыведения для «быстрых ацетилираторов» – 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 периода полувыведения значительно варьируется в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение периода полувыведения составляет 3 ч (приём внутрь 600 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 ацетилираторов» 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; эффективность перитонеального диализа ограничена. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печёночной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал картофельный

Повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный, коллидон 25)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 100, 500 и 1000 таблеток (для стационаров) помещают в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона.

От 1 до 150 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Изониазид Фармасинтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.