

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Изониазид, 100 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изониазид.

Изониазид, 100 мг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл содержит 100 мг изониазида.

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 500 мг изониазида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная слабо окрашенная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Изониазид показан к применению взрослым и детям от 0 до 18 лет для лечения и профилактики 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 примененияРежим дозирования*Лечение*

Внутримышечно изониазид вводят в виде 10 % раствора в дозе 5–12 мг/кг в сутки. Препарат вводится в 1–2 введения. Продолжительность курса внутримышечного введения изониазида составляет 2–6 месяцев в зависимости от эффективности терапии и переносимости препарата.

Внутримышечное введение изониазида комбинируют с применением пиридоксина (витамин В₆). Пиридоксин принимают внутрь 60–100 мг одновременно с инъекцией изониазида или вводят внутримышечно в дозе 100–125 мг через 30 мин после инъекции.

Внутривенно изониазид вводят в виде 10 % раствора в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 30–60 с. Курс лечения состоит из 30–150 вливаний в зависимости от эффективности терапии и переносимости препарата. После введения необходимо соблюдать постельный режим в течение 1–1,5 ч.

Внутривенное введение изониазида комбинируют с применением витамина В₆ и

глутаминовой кислоты (с целью предупреждения побочных явлений). Витамин В₆ принимают внутрь 60 мг через 2 часа после внутривенного введения изониазида или вводят внутримышечно в дозе 100–125 мг через 30 мин после инъекции. Глутаминовую кислоту принимают в суточной дозе от 1 до 1,5 г.

Изониазид внутривенно можно назначать со всеми противотуберкулезными препаратами, кроме цикloserина.

В каверну изониазид вводят путем инстилляций 10 % раствора в суточной дозе 10–15 мг/кг. Пункции каверны проводят 2–3 раза в неделю, а при дренировании каверны инстилляцию следует проводить ежедневно. Инстилляции осуществляются в условиях хирургического стационара.

В период беременности, при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг/кг. Дозы и длительность приема изониазида должны определяться согласно официальным действующим федеральным руководствам по туберкулезу.

Профилактика

С целью профилактики – внутримышечно – до 300 мг 1 раз в сутки в течение 2-х месяцев.

Особые группы пациентов

Пациентам с почечной недостаточностью

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

Пациентам с печеночной недостаточностью

Изониазид оказывает гепатотоксическое действие, поэтому пациентам с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести назначается при строгом мониторинге «печеночных» ферментов и использовании гепатопротекторов (см. раздел 4.4.).

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

Дети

Внутривенно изониазид вводят в виде 10 % раствора в течение 30–60 с. Для детей – 5–15 мг/кг массы тела, для новорожденных – 3–5 мг/кг, но не более чем 10 мг/кг массы тела в сутки. Курс лечения состоит из 30–150 вливаний в зависимости от эффективности терапии и переносимости препарата. После введения необходимо соблюдать постельный режим в течение 1–1,5 ч.

Способ применения

Изониазид применяют внутримышечно, внутривенно, в каверну. Суточную и курсовую дозы изониазида устанавливают для каждого пациента индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания, скорости ацетилирования и переносимости препарата.

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.

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, беременность (не назначать в дозе выше 10 мг/кг).

Особые указания

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными препаратами. В некоторых случаях во время лечения развивается фатальный лекарственный гепатит, который может возникнуть даже через несколько месяцев после 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 поражения печени (необъяснимая анорексия, тошнота, рвота, потемнение мочи, желтуха, сыпь, парестезии кистей и стоп, слабость, утомляемость или лихорадка длительностью более 3 дней, боли в животе, особенно в правом подреберье). В этих случаях изониазид немедленно отменяют. Изониазид следует назначать с осторожностью пациентам с судорожными расстройствами, истощением, сахарным диабетом, 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, пациентам с хронической почечной недостаточностью, больным алкоголизмом, ВИЧ-инфицированным, 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, скипджека), поскольку при

одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности моноаминоксидазы (МАО) и 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 ложно-положительными, 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 могут 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 (такие 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

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
Парацетамол	Изониазид усиливает гепатотоксичность парацетамола	Совместное применение не 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		
Теofilлин	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

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
Антидепрессанты		
Циталопрам	Изониазид может замедлять выведение циталопрама	Усиление кардиотоксичности, при необходимости коррекция дозы циталопрама; гипокалиемия и гипомagneмиемия должны быть скорректированы до начала лечения и регулярно контролироваться
Гипогликемические средства		
Инсулин и его 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 индан-диона	Изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышение склонности к кровотечению	При одновременном применении контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии изониази-

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
		дом, при необходимости 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-HT₃-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

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
		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/терифлуномид. 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

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
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 концентрацию толтеродина в плазме	При необходимости снижение дозы толтеродина при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4, такими

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
		как изониазид (1 мг толтеродина 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 В ₆	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 (ингибирования включения никотиновой кислоты в никотинамидадениндинуклеотид)	
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 мониторинг функции печени
Гефитиниб	Изониазид может замедлять метаболизм гефитиниба	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы гефитиниба

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
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.

Влияние на лабораторные показатели

Изониазид может привести к ложно-положительным 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.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

Во время лечения не рекомендуется управление транспортными средствами, а также занятия видами деятельности, требующими быстроты психомоторных реакций и точных движений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Нежелательные реакции (НР) сгруппированы по системно-органным классам в соответствии со словарем MedDRA и частотой развития НР ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин-дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: экзантема (в том числе угревидная, особенно у молодых пациентов), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, лихорадка, астма, миалгия и артралгия, анафилактические реакции, анафилактический шок, системная красная волчанка, волчаночноподобный синдром, лимфаденопатия.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: преимущественно обратимые: гиперфункция коры надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами (гинекомастией) у мужчин).

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: гипогликемия.

Частота неизвестна: гипергликемия, метаболический ацидоз, пеллагра (дефицит никотиновой кислоты). Дефицит никотиновой кислоты может быть связан с вызываемым изониазидом дефицитом пиридоксина, который влияет на превращение триптофана в никотиновую кислоту.

Психические нарушения

Частота неизвестна: психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: периферическая полинейропатия с парестезией, сенсорные нарушения, головная боль, головокружение.

Частота неизвестна: судороги, сонливость, летаргия. Гиперрефлексия чаще возникает в

дозах 10 мг/кг массы тела. Развитие периферической нейропатии особенно возможно у пожилых пациентов, беременных женщин, пациентов с гипотрофией, больных сахарным диабетом, а так же у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе, алкогольной этиологии. Для профилактики периферической нейропатии рекомендуется принимать пиридоксин.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: атрофия зрительного нерва.

Частота неизвестна: неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: глухота, шум в ушах, вертиго. О данных эффектах сообщалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Вертиго чаще возникает в дозах 10 мг/кг массы тела.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: аритмия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: васкулит, повышение или снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота).

Частота неизвестна: панкреатит (см. раздел 4.4.), сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нечасто: гепатит.

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в том числе с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: мышечный тремор.

Частота неизвестна: ревматический синдром, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: гломерулонефрит (в основном, обратимый), дизурия.

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

Факс: +7(495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы проявляются в течение 0,5–3 ч после введения: 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, тяжелые некупируемые судороги, тяжелый 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 приеме 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

Противотуберкулезное средство; оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое – в стадии покоя. Является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил- переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта 2-ненасыщенных жирных кислот в миколовую 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Связь с белками незначительная – до 10 %. Объем распределения – 0,57–0,76 л/кг. Изониазид 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.

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 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.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для «быстрых ацетилаторов» – 0,5–1,6 ч; для «медленных» – 2–5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6,7 ч. $T_{1/2}$ 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 ч (прием внутрь 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-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у «быстрых ацетилаторов» содержание N-ацетилизониазида составляет 93 %, а у «медленных» – не более 63 %. Небольшие количества выводятся кишечником. При гемодиализе удаляется значительное количество изониазида (в течение 5 ч до 73 % препарата); эффективность перитонеального диализа ограничена.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика изониазида может изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл в ампулы ШП бесцветного, нейтрального стекла типа I с высокой гидролитической устойчивостью с точками надлома или кольцами.

По 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ДАЛЬХИМФАРМ»

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: info@dhph.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ДАЛЬХИМФАРМ»

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: info@dhph.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Изониазид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.