

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.

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.

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 MAO – 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 В6 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, пипразинамид), а при смешанной инфекции – одновременно с антибиотиками широкого спектра действия: фторхинолонами (например, офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаниламидами (например, котримоксазол), 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 фенобарбиталом 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.

Теofilлин: растет концентрация теofilлина в плазме крови, поэтому необходимо контролировать уровень теofilлина 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, тиамин хлорид или тиамин 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

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.

Способ применения и дозы

Суточную и курсовую дозу устанавливают индивидуально в зависимости от течения и формы заболевания, степени инаktivации 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 составит 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 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).