

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001903-100118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИЗОНИАЗИД-ФЕРЕЙН®

Регистрационный номер:

Торговое название: Изониазид-Ферейн®

Международное непатентованное название: изониазид

Химическое название: гидразид изоникотиновой кислоты

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора для инъекций содержит:

Активное вещество:

Изониазид (в пересчете на 100 % вещество) - 100 мг

Вспомогательное вещество:

Вода для инъекций - до 1 мл

Описание: прозрачный бесцветный или слегка окрашенный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное средство.

Код АТХ: J04AC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика: противотуберкулезное средство; действует бактериостатически. Является пролекарством - микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносимый белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-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).

Фармакокинетика: 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.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетируется N-ацетилтрансфераза 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. Период полувыведения (T_{1/2}) для «быстрых ацетилаторов» - 0,5 – 1,6; для «медленных» - 2-5 ч. При почечной недостаточности T_{1/2} может возрасти до 6,7 ч. T_{1/2} для детей в возрасте от 1,5 ч до 15 лет – 2,3 – 4,9 ч, а у новорожденных – 7,8-19,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). 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 %); эффективность перитонеального диализа ограничена.

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

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.

Противопоказания: повышенная чувствительность к изониазиду или любому другому компоненту препарата, лекарственный гепатит и/или другие тяжелые побочные реакции, развившиеся на фоне предшествующего лечения изониазидом; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести.

С осторожностью: алкоголизм, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени в анамнезе или хронические нарушения функции печени, почечная недостаточность, судорожные припадки, возраст старше 35 лет, длительный прием других лекарственных средств, отмена терапии изониазидом в анамнезе, периферическая нейропатия, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания сердечнососудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз, беременность (не назначать в дозе выше 10 мг/кг), сахарный диабет, истощение, психические заболевания в анамнезе, медленные ацетиляторы, женский пол.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: 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 противопоказан в дозах выше 10 мг/кг.

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

Способ применения и дозы: изониазид применяют внутримышечно, внутривенно, в каверну. Суточную и курсовую дозы изониазида устанавливают для каждого больного индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания, скорости ацетилирования и переносимости препарата.

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.

С целью профилактики – внутримышечно – до 300 мг 1 раз в сутки в течение 2-х месяцев. 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 30-60с. Для взрослых: 200-300 мг, для детей – 100-300 мг (10-20 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.

Внутривенное введение изониазида комбинируют с применением витамина В₆ и глютаминовой 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. Глютаминовую кислоту принимают в суточной дозе от 1 до 1,5 г.

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

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.

Пациентам с почечной недостаточностью: рекомендованные дозы и частота применения изониазида для больных 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 печени средней и легкой степени тяжести назначается при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Применение изониазида противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести. При беременности препарат противопоказан в дозах выше 10 мг/кг.

Побочное действие: связанные с изониазидом нежелательные явления, в основном, зависят от возраста и дозы и более выражены у «медленных ацетиляторов». Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении изониазида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$, часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

очень часто	часто	нечасто	редко	очень редко	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
					Эозинофилия, угнетение костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сидеробластная анемия, гемолитическая или мегалобластная анемия, пиридоксин-дефицитная анемия, коагулопатия, апластическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы					
					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
Нарушения со стороны эндокринной системы					
					В основном обратимые: гиперфункция надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами /гинекомастией у мужчин)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания					
					В основном обратимые: гиперфункция надпочечников (синдром Кушинга) и передней доли гипофиза (с нарушениями менструального цикла у женщин или гонадотропными расстройствами /гинекомастией у мужчин) (частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (очень редко(<1/10000)); 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
Нарушения психики					
					Психические расстройства (раздражительность, беспокойство), снижение концентрации внимания, депрессия, психозы (манифестные, кататонические или параноидные), эйфория
Нарушения со стороны нервной системы					
	Периферическая полинейропатия с парестезией, сенсорные нарушения, головная боль, головокружение				Судороги, сонливость, летаргия. Гиперрефлексия чаще возникает в дозах 10 мг/кг массы тела
Нарушения со стороны органа зрения					
			Атрофия зрительного нерва		Неврит зрительного нерва, диплопия, косоглазие
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					
					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					
					Аритмия, повышение или снижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
					Острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальное заболевание легких
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта					
	Желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, регургитация, вздутие живота, рвота, запор)				Панкреатит (см. раздел «Особые указания»), сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					

Повышение активности печеночных трансаминаз					Острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей					
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных трансаминаз		Гепатит			Острая печеночная недостаточность, поражение печени, желтуха, острый гепатит (в том числе с летальным исходом)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
			Токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)		
Нарушения со стороны сосудов					
					Васкулит

Передозировка: 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: при применении в дозе более 80 мг/кг в той же дозе в/в вводят пиридоксин, если доза применяемого изониазида неизвестна, то взрослым в/в вводят 5 г пиридоксина, детям - 80 мг/кг в течение 30-60 мин. При клинических проявлениях: адекватная вентиляция, поддержание деятельности сердечнососудистой системы, профилактика аспирации желудочного содержимого. Если доза принятого изониазида известна, в/в болюсно вводят то же количество пиридоксина в течение 3-5 мин. Если доза применяемого изониазида неизвестна, то взрослым в/в 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: 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 парааминосалициловую кислоту, тканевые концентрации изониазида могут быть повышены и увеличена частота побочных эффектов.

Возможные взаимодействия представлены в таблице ниже.

Таблица 1

Действующее вещество	Вид взаимодействия	Клиническое последствие
Альфа-1-адреноблокаторы		
Алфозузин	Повышение концентрации алфозузина в крови	
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, алфетанил, бупренорфин, метадон, кодеин)	Изониазид замедляет метаболизм опиоидов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы опиоидов
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	Контроль функции почек, особенно у «быстрых ацетиляторов» после хирургического вмешательства

	нефротоксичности	
Общие анестетики	Возможно усиление гепатотоксичности изониазида	Мониторинг функции печени
Антиастматические средства		
Теofilлин	Изониазид замедляет метаболизм теофилина	Контроль концентрации теофилина в сыворотке крови, в частности после прекращения применения изониазида, коррекция дозы теофилина
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 кетаконазола в крови	Необходим мониторинг эффективности флуконазола, при необходимости коррекция дозы кетоконазола
Антихолинергические средства		
Атропин	Усиление токсичности атропина	Совместное применение не рекомендуется
Толтеродин	Изониазид может увеличивать концентрации толтеродина в плазме	При необходимости снижение дозы толтеродина при одновременном применении с ингибиторами СYP3A4, такими 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 СYP2C19 и тем самым снижает эффект клопидогрела	Совместное применение не рекомендуется, необходим мониторинг эффективности клопидогрела
Транквилизаторы		
Бензодиазепины (такие как диазепам, мидазолам, триазолам)	Изоидиазид может замедлять метаболизм бензодиазепинов	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы бензодиазепинов
Витамины		
Витамин В6	Изониазид усиливает выведение пиридоксина	Рекомендуется профилактическое введение пиридоксина во время терапии
Витамин D	Изониазид снижает плазменную концентрацию витамина D	В случае приема препаратов, содержащих витамин D, необходим контроль 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 никотинамидаденин-нуклеотид)	
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
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	Снижение абсорбции	Следует 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
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	Необходим мониторинг побочных эффектов,

	концентрации в плазме, и увеличение AUC (около 125% хлорзоксазона	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 ирекомендуется, тяжелые побочные эффекты со стороны сердца
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренц	Повышение риска гепатотоксичности за счет эфавиренца и изониазида	Необходимо тестирование функции печени
Противопротозойные		
Хлорохин	Увеличение 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		
Маравирик	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 серотонновых 5-HT ₃ -рецепторов		
Алосетрон	Повышение концентрации алостерона 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-1а	Усиление гепатотоксичности изониазида и интерферона бета-1а	Необходим мониторинг функции печени, если АЛТ в 5 раз > нормы, рекомендуется снижение дозы интерферона бетак-1а, 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

Лефлуноמיד/ терифлуноמיד	Повышение риска гепатотоксичности за счет изониазида и лефлуномида/терифлуномида	Повышенный риск гепатотоксичности, активность печеночных ферментов и концентрацию билирубина следует измерять до начала терапии лефлуноמידом/терифлуноמידом, 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 лефлуноמיד/терифлуноמיד. 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, аторвастатин	При признаках периферической нейропатии терапию необходимо отменить
Ингибиторы МАО		
Транилципромион Моклобемид	Изониазид снижает метаболизм транилципромина и моклобемида (клинически значимо только у «медленных ацетиляторов»)	Возможно повышение эффективности транилципромина и моклобемида у «медленных ацетиляторов»
Дарифенацин	Изониазид может замедлять выведение дарифенацина	Возможно усиление эффекта дарифенацина, при необходимости коррекция дозы дарифенацина
Антидепрессанты		
Циталопрам	Изониазид может замедляет выведение циталопрама	Усиление кардиотоксичности, при необходимости коррекция дозы циталопрама; гипокалиемия и гипомagnesемия должны быть скорректированы до начала лечения регулярно контролироваться
Противодиабетические средства		
Инсулин и производные ингибиторы альфа-глюкозидазы Производные сульфаниламочевина, бигуаниды, глиниды,	Нарушение эффекта противодиабетических препаратов	Мониторинг концентрации глюкозы в крови, возможно снижение или повышение эффективности противодиабетических препаратов, при необходимости коррекция дозы

инкретиномиметики , ингибиторы ДПП4		
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
Этосуксимид	Изониазид замедляет метаболизм этосуксимида	Необходим мониторинг побочных эффектов, при необходимости коррекция дозы этосуксимида
Антикоагулянты	Антикоагулянты	Антикоагулянты
Варфарин и другие кумарины Производные инданона	Изониазид замедляет метаболизм антикоагулянтов, повышение склонности к кровотечению	При одновременной применении контроль показателей свертывания крови, особенно после прекращения терапии изониазидом, 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
(особенно алюминийсодержащие)	концентрации изониазида в крови	Избегать совместного применения,
Другие		
Хенодесоксихолиевая кислота	Метаболизм (Ацелирование) и экскреция изониазида могут быть увеличены	Совместное применение не рекомендуется

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Во время лечения следует избегать употребление сыра (особенно швейцарского или чеширского), 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.

Влияние на лабораторные показатели: изониазид может привести к ложноположительным результатам определения глюкозы крови с использованием медного реактива; на ферментативные тесты определения глюкозы не влияет.

Особые указания: даже через несколько месяцев после окончания применения может возникнуть фатальный лекарственный гепатит. 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 повышение концентрации билирубина в крови лечение изониазидом следует отменить. Кроме употребления этанола дополнительными факторами риска являются хронические заболевания печени, парентеральное применение лекарственных средств и послеродовый период, женский пол, медленные ацетиляторы, истощение, ВИЧ-инфекция; 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.

Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными лекарственными средствами.

В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). У "быстрых ацетиляторов" изониазид применяют в более высоких дозах.

При риске развития периферического неврита (пациенты старше 65 лет, сопутствующий сахарный диабет, беременность, ХПН, алкоголизм, гиповитаминоз В₆ вследствие неполноценного питания, сопутствующая противосудорожная терапия, ВИЧ-инфицированные) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией.

Препарат следует применять с осторожностью при: алкоголизме, печеночной недостаточности, почечной недостаточности, судорожных припадках, возраст старше 35 лет, длительном приеме других ЛС, отмене терапии изониазидом в анамнезе, периферической нейропатии, ВИЧ-инфекции, декомпенсированных заболеваниях сердечнососудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреозе.

Одновременное употребление изониазида с алкоголем может привести к необратимой побочной реакции, вызывающей тяжелейшую форму лекарственного гепатита с быстрым развитием печеночной недостаточности.

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

Сведения о возможном влиянии лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами:
в период применения препарата рекомендуется отказаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска:

Раствор для инъекций 100 мг/мл.

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги, или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Упаковка для стационаров.

10, 20, 25, 50, 100, 200 контурных ячейковых упаковок с ампулами вместе с инструкциями по применению помещают в коробку из картона гофрированного или картона для потребительской тары.

Срок годности: 4 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения: в сухом, защищенном от света месте при температуре от 0 до 25⁰С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата, адрес для направления претензий.

ПАО «БРЫНЦАЛОВ-А»

Юридический адрес:

Россия, 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

Тел.: 8(499)611-54-91

Тел./факс: 8(499)611-13-55

<http://www.ferain.ru>

e-mail: info@ferain.ru

Адрес места производства:

Россия, 142530, Московская обл.,

г. Электрогорск, проезд Мечникова, д. 1.

Адрес для направления претензий:

Россия, 117105, г. Москва,

ул. Нагатинская, д. 1

Тел.: 8(499)611-54-91

Тел./факс: 8(499)611-13-551

Генеральный директор
ПАО «БРЫНЦАЛОВ-А»



З.И. Московская