

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІЗОНІАЗИД-ДАРНИЦЯ**  
**(ISONIAZID-DARNITSA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isoniazid;

1 мл розчину містить ізоніазиду 100 мг;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або злегка забарвлена рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

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

*Фармакокінетика.*

При парентеральному введенні швидко проникає у тканини організму, біологічні рідини. Проходить через гематоенцефалічний бар'єр, особливо при запаленні мозкових оболонок. Проникає у кістки. Метаболізується у печінці, залежно від генетичних особливостей людини, з більшою чи меншою швидкістю. Виводиться нирками. Період напіввиведення в осіб з більшою швидкістю метаболізму ізоніазиду становить 0,5–1,5 години, з меншою – 4–6 годин. Виводиться переважно з жовчю, 30 % дози екскретується із сечею.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Лікування всіх форм і локалізацій активного туберкульозу у дорослих та дітей (як засіб першого ряду).

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин лікарського засобу.

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

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

загострення, цирозі печінки, псоріазі, екземі у фазі загострення, гіпотиреозі, мікседемі.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

Ізоніазид може зменшити терапевтичний ефект *леводопи*.

Одночасне застосування ізоніазиду:

*З ітраконазолом* – можливе істотне зниження концентрації останнього в сироватці крові і відсутність терапевтичного ефекту. Одночасне застосування не рекомендується.

*З кетоконазолом* – може зменшити рівень кетоконазолу в сироватці крові: потрібно контролювати концентрацію лікарського засобу в крові і за необхідності збільшити дозу.

*З ацетамінофеном* – збільшує токсичність останнього за рахунок генерації та накопичення токсичних метаболітів у печінці, що може призвести до серйозних побічних реакцій.

*З глюкокортикостероїдами* – підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду.

*З фенітоїном, теофіліном, карбамазепіном, бензодіазепінами та іншими лікарськими засобами, що метаболізуються певними ферментами цитохрому P450* – ізоніазид пригнічує метаболізм перерахованих лікарських засобів, що призводить до підвищення їхньої концентрації у плазмі крові та можливого посилення токсичної дії.

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

*З дифеніном* – ізоніазид підсилює протиаритмічну дію дифеніну.

*З потенційно гепатотоксичними та нейротоксичними засобами (у тому числі алкоголем, рифампіцином)* – підвищує ймовірність розвитку токсичного гепатиту та нейропатії (з парацетамолом збільшується ризик розвитку гепатотоксичної дії).

*З вальпроатом* – при одночасному застосуванні підвищується концентрація вальпроату в плазмі крові.

*Зі ставудином* – підвищується ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії.

*Із вітаміном B<sub>6</sub> і глутаміновою кислотою* – при комбінуванні знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду.

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

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

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

Для посилення ефективності лікарський засіб Ізоніазид-Дарниця слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами (наприклад, рифампіцин, етамбутол, піразинамід), а при змішаній інфекції – одночасно з антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (наприклад, офлоксацин, цiproфлораксацин), сульфаніламидами, макролідами. Одночасне застосування ізоніазиду з *фенобарбіталом* може призвести до посилення гепатотоксичності.

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

*Галоперидол* – одночасне застосування може підвищити плазматичний рівень галоперидолу. Необхідно коригувати дозу галоперидолу.

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

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

*Теофілін* – зростає концентрація теофіліну у плазмі крові, тому потрібно контролювати рівень теофіліну в крові та відповідно коригувати дозу лікарського засобу.

*Прокаїнамід* – збільшується плазматична концентрація ізоніазиду. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

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

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

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

### **Особливості застосування.**

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

Для зменшення побічних ефектів у випадку їхнього виникнення слід застосовувати піридоксин (внутрішньом'язово по 1–2 мл 5 % розчину на добу), тіаміну хлорид (внутрішньом'язово 1 мл 5 % розчину на добу) або тіаміну бромід (внутрішньом'язово 1 мл 6 % розчину на добу), глутамінову кислоту, натрієву сіль АТФ.

Для попередження можливого токсичного впливу ізоніазиду на печінку його слід призначати у поєднанні з гепатопротекторами (силімарин, урсодезоксихолева кислота).

Під час лікування не бажано вживати алкогольні напої.

Враховуючи, що при монотерапії ізоніазидом до нього швидко розвивається стійкість збудників (у 70 % випадків), для уповільнення цього процесу лікарський засіб слід призначати тільки разом з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами. При змішаній інфекції одночасно з ізоніазидом необхідно призначати антибіотики широкого спектра дії, фторхінолони, сульфаніламід.

У хворих на цукровий діабет можливий позитивний результат глюкозуричного тесту.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Протипоказане застосування лікарського засобу у період вагітності у дозі вище 10 мг/кг на добу. При застосуванні вагітним жінкам (у добовій дозі до 10 мг/кг маси тіла) необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту та може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагій (внаслідок гіповітамінозу К), а також затримку психомоторного розвитку плода.

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

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

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

***Спосіб застосування та дози.***

Ізоніазид-Дарниця слід застосовувати внутрішньом'язово, внутрішньовенно, у вигляді інгаляцій, внутрішньокавернозно.

Внутрішньовенно Ізоніазид-Дарниця вводять для лікування поширеного туберкульозу легенів, при масивному бактеріовиділенні, супровідних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, хворим, які ухиляються від приймання лікарського засобу внутрішньо, у разі неефективності при пероральному способі застосування.

Внутрішньовенна добова доза становить: для дорослих – 200–300 мг, для дітей – 100–300 мг (10–20 мг/кг маси тіла), для новонароджених – 3–5 мг/кг, але не більше ніж 10 мг/кг маси тіла на добу. Внутрішньовенно вводять у вигляді 2,5–10 % розчину (при необхідності лікарський засіб розвести водою для ін'єкцій або 0,9 % розчином натрію хлориду) протягом 30–60 секунд 1 раз на добу. Курс лікування залежить від ефективності терапії та сприйнятливості лікарського засобу – 30–150 ін'єкцій. З метою запобігання побічним явищам при внутрішньовенному введенні Ізоніазиду-Дарниця слід застосовувати вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин) та кислоту глютамінову. Піридоксин вводять внутрішньом'язово (100–125 мг) через 30 хвилин після Ізоніазиду-Дарниця або призначають внутрішньо (60–100 мг) через кожні 2 години після внутрішньовенних введень Ізоніазиду-Дарниця. Глутамінову кислоту приймати у добовій дозі 1–1,5 г. При внутрішньовенному застосуванні

лікарського засобу необхідно дотримуватися постільного режиму протягом 1–1,5 години.

Внутрішньом'язово дорослим та дітям вводити у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину Ізоніазиду-Дарниця по 5–12 мг/кг 1 раз на добу протягом 2–5 місяців. Для ослаблення побічної дії при цьому способі введення внутрішньо, одночасно із введенням Ізоніазиду-Дарниця, призначати піридоксин у дозі 60–100 мг (можна також вводити внутрішньом'язово через 30 хвилин після Ізоніазиду-Дарниця в дозі 100–125 мг/кг).

Інгаляційно Ізоніазид-Дарниця призначати в 1–2 прийоми у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину. Добова доза – 0,005–0,01 г (5–10 мг) на 1 кг маси тіла. Інгаляції проводити щоденно протягом 1–6 місяців.

Хворим при фіброзно-кавернозній та кавернозній формах туберкульозу при бактеріовиділенні та в передопераційний період призначати у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину лікарського засобу Ізоніазид-Дарниця у добовій дозі 10–15 мг/кг 1 раз на добу, вводять переважно внутрішньокавернозно, шляхом інтратрахеальних вливань.

Максимальну добову та курсову дозу лікарського засобу необхідно встановлювати залежно від характеру та форми захворювання, ступеня інактивації та індивідуальної переносимості ізоніазиду.

#### *Діти.*

Лікарський засіб призначають дітям з періоду новонародженості.

#### ***Передозування.***

При передозуванні через 0,5–3 години після застосування лікарського засобу можуть з'явитися порушення функції травного тракту, нудота, блювання, анорексія, нейротоксичні прояви, запаморочення, гарячка, головний біль, погіршення зору, невиразне мовлення та зорові галюцинації. Тяжка інтоксикація призводить до пригнічення дихання та ЦНС, виникнення судом та коми. Типовими лабораторними показниками передозування лікарським засобом є метаболічний ацидоз, ацетонурія, гіперглікемія.

*Лікування:* викликання блювання, промивання шлунка, активоване вугілля, внутрішньовенно – високі дози піридоксину. Ефективний гемодіаліз.

*Лікування судом:* введення розчину магнію сульфату, діазепам.

*Лікування порушень функції печінки:* метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін В<sub>12</sub>.

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

#### ***Побічні реакції.***

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

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

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

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

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* порушення функції печінки, гепатит, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (SGOT, SGPT), гіпербілірубінемія, білірубінурія, фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу.

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

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

*З боку нервової системи:* безсоння, запаморочення, головний біль, дратівливість, ейфорія, порушення сну, порушення чутливості, парестезії, гіперрефлексія, периферичний неврит.

*З боку психіки:* психотичні реакції (включаючи токсичний психоз), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, почастищення нападів у хворих на епілепсію, судоми, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

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

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

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи набряк Квінке, затруднення дихання, шкірний свербіж, дерматит, підвищення температури тіла, лімфаденопатія, васкуліт, висипання на шкірі (ексфоліативні, макулопапульозні, пурпура, мультиформна еритема, вовчакоподібний синдром, ревматичний синдром), синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, інтерстиціальний пневмоніт, набряк слизової оболонки бронхів.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* гінекомастія та менорагія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* можливі зміни у місці введення. Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або під час тимчасової перерви у застосуванні лікарського засобу.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

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

***Термін придатності.*** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

### **ИЗОНИАЗИД-ДАРНИЦА (ISONIAZID-DARNITSA)**

**Состав:**

*действующее вещество:* isoniazid;

1 мл раствора содержит изониазида 100 мг;

*вспомогательное вещество:* вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противотуберкулезные средства. Код АТХ J04A C01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Изониазид ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и тормозит синтез миколовых кислот клеточной стенки микобактерий туберкулеза. 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 болезней.

*Фармакокинетика.*

При парентеральном введении быстро проникает в ткани организма, биологические жидкости. Проходит через гематоэнцефалический барьер, особенно при воспалении мозговых оболочек. Проникает в кости. Метаболизируется в печени, в зависимости от генетических особенностей человека, с более высокой или более низкой скоростью. Выводится почками. Период полувыведения у людей с более высокой скоростью метаболизма изониазида составляет 0,5–1,5 часа, с более низкой – 4–6 часов. Выводится в основном с желчью, 30 % дозы экскретируется с мочой.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Лечение всех форм и локализаций активного туберкулеза у взрослых и детей (как средство первого ряда).

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к изониазиду или к вспомогательным веществам лекарственного средства.

Эпилепсия и другие заболевания, сопровождающиеся склонностью к судорожным приступам, тяжелый психоз, 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 во время беременности, при сердечно-легочной недостаточности, артериальной гипертензии II–III степени, ишемической болезни сердца, заболеваниях нервной системы, бронхиальной астме, хронической почечной недостаточности, гепатите в фазе обострения, циррозе печени, псориазе, экземе в фазе обострения, гипотиреозе, микседеме.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

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

Изониазид может уменьшить терапевтический эффект *леводопы*.

Одновременное применение изониазида:

*С итраконазолом* – возможно существенное снижение концентрации последнего в сыворотке крови и отсутствие терапевтического эффекта. Одновременное применение не рекомендуется.

*С кетоназолом* – может уменьшить уровень кетоназола в сыворотке крови: нужно контролировать концентрацию лекарственного средства в крови и при необходимости увеличить дозу.

*С ацетаминофеном* – увеличивает токсичность последнего за счет генерации и накопления токсических метаболитов в печени, что может привести к серьезным побочным реакциям.

*С глюкокортикостероидами* – повышается метаболизм и элиминация изониазида.

*С фенитоином, теофиллином, карбамазепином, бензодиазепинами и другими лекарственными средствами, которые метаболизируются определенными ферментами цитохрома P450* – изониазид угнетает метаболизм перечисленных лекарственных средств, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови и возможного усиления токсического действия.

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

*С дифенином* – изониазид усиливает противоритмическое действие дифенина.

*С потенциально гепатотоксическими и нейротоксическими средствами (в том числе алкоголем, рифампицином)* – повышает вероятность развития токсического гепатита и нейропатии (с парацетамолом увеличивается риск развития гепатотоксического действия).

*С вальпроатом* – при одновременном применении повышается концентрация вальпроата в плазме крови.

*Со ставудином* – повышается риск развития дистальной сенсорной нейропатии.

*С витамином B<sub>6</sub> и глутаминовой кислотой* – при комбинировании снижается вероятность побочных эффектов изониазида.



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

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. Для усиления эффективности лекарственное средство 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, макролидами.

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.

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

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

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

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

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.

***Особенности применения.***

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

Для уменьшения побочных эффектов в случае их возникновения следует применять пиридоксин (внутримышечно по 1–2 мл 5 % раствора в сутки), тиамин хлорид (внутримышечно 1 мл 5 % раствора в сутки) или тиамин бромид (внутримышечно 1 мл 6 % раствора в сутки), глутаминовую кислоту, натриевую соль АТФ.

Для предупреждения возможного токсического влияния изониазида на печень его следует назначать в сочетании с гепатопротекторами (силимарин, урсодезоксихолевая кислота).

Во время лечения не желательно употреблять спиртные напитки.

Учитывая, что при монотерапии изониазидом к нему быстро развивается устойчивость возбудителей (в 70 % случаев), для замедления этого процесса лекарственное средство следует назначать только вместе с другими противотуберкулезными лекарственными средствами. При смешанной инфекции одновременно с изониазидом необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия, фторхинолоны, сульфаниламиды.

У больных сахарным диабетом возможен положительный результат глюкозурического теста.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Противопоказано применение лекарственного средства в период беременности в дозе выше 10 мг/кг в сутки. При применении 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, геморрагий (вследствие гиповитаминоза К), а также задержку психомоторного развития плода.

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

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

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

***Способ применения и дозы.***

Изониазид-Дарница следует применять внутримышечно, внутривенно, в виде ингаляций, внутрикавернозно.

Внутривенно Изониазид-Дарница вводят для лечения распространенного туберкулеза легких, при массивном бактериовыделении, сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, больным, которые уклоняются от приема лекарственного средства внутрь, в случае неэффективности при пероральном способе применения.

Внутривенная суточная доза составляет: для взрослых – 200–300 мг, для детей – 100–300 мг (10–20 мг/кг массы тела), для новорожденных – 3–5 мг/кг, но не больше чем 10 мг/кг массы тела в сутки. Внутривенно вводят в виде 2,5–10

% раствора (при необходимости лекарственное средство развести водой для инъекций или 0,9 % раствором натрия хлорида) на протяжении 30–60 секунд 1 раз в сутки. Курс лечения зависит от эффективности терапии и переносимости лекарственного средства – 30–150 инъекций. С целью предотвращения побочных явлений при внутривенном введении Изониазида-Дарница следует применять витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) и кислоту глутаминовую. Пиридоксин вводят внутримышечно (100–125 мг) через 30 минут после Изониазида-Дарница или назначают внутрь (60–100 мг) через каждые 2 часа после внутривенных введений Изониазида-Дарница. Глутаминовую кислоту принимать в суточной дозе 1–1,5 г. При внутривенном применении лекарственного средства необходимо соблюдать постельный режим на протяжении 1–1,5 часа.

Внутримышечно взрослым и детям вводить в виде готового неразведенного 10 % раствора Изониазида-Дарница по 5–12 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 2–5 месяцев. Для ослабления побочного действия при этом способе введения внутрь, одновременно с введением Изониазида-Дарница, назначать пиридоксин в дозе 60–100 мг (можно также вводить внутримышечно через 30 минут после Изониазида-Дарница в дозе 100–125 мг/кг).

Ингаляционно Изониазид-Дарница назначать в 1–2 приема в виде готового неразведенного 10 % раствора. Суточная доза – 0,005–0,01 г (5–10 мг) на 1 кг массы тела. Ингаляции проводить ежедневно на протяжении 1–6 месяцев.

Больным при фиброзно-кавернозной и кавернозной формах туберкулеза при бактериовыделении и в предоперационный период назначать в виде готового неразведенного 10 % раствора лекарственного средства Изониазид-Дарница в суточной дозе 10–15 мг/кг 1 раз в сутки, вводят преимущественно внутрикавернозно, путем интратрахеальных вливаний.

Максимальную суточную и курсовую дозу лекарственного средства необходимо устанавливать в зависимости от характера и формы заболевания, степени инактивации и индивидуальной переносимости изониазида.

*Дети.*

Лекарственное средство назначают детям с периода новорожденности.

#### ***Передозировка.***

При передозировке через 0,5–3 часа после применения лекарственного средства могут появиться нарушения функции пищеварительного тракта, тошнота, рвота, анорексия, нейротоксические проявления, головокружение, лихорадка, головная боль, ухудшение зрения, невнятная речь и зрительные галлюцинации. Тяжелая интоксикация приводит к угнетению дыхания и ЦНС, появлению судорог и комы. Типичными лабораторными показателями передозировки лекарственным средством являются метаболический ацидоз, ацетонурия, гипергликемия.

*Лечение:* вызывание рвоты, промывание желудка, активированный уголь, внутривенно – высокие дозы пиридоксина. Эффективен гемодиализ.

*Лечение судорог:* введение раствора магния сульфата, диазепам.

*Лечение нарушений функции печени:* метионин, липамид, АТФ, витамин В<sub>12</sub>.

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, 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:* сухость во рту, анорексия, тошнота, рвота, запор, метеоризм, острый панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нарушение функции печени, гепатит, повышение уровня сывороточных трансаминаз (SGOT, SGPT), гипербилирубинемия, билирубинурия, фульминантная печеночная недостаточность, что может привести к развитию некроза.

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

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

*Со стороны нервной системы:* бессонница, головокружение, головная боль, раздражительность, эйфория, нарушение сна, нарушение чувствительности, парестезии, гиперрефлексия, периферический неврит.

*Со стороны психики:* психотические реакции (включая токсический психоз), начиная от незначительных изменений личности до значительных психических расстройств, учащение приступов у больных эпилепсией, судороги, токсическая энцефалопатия, расстройства памяти, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* ощущение сердцебиения, боль за грудиной и в области сердца, артериальная гипертензия, ишемия 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:* реакции гиперчувствительности, включая отек Квинке, затруднение дыхания, кожный зуд, дерматит, повышение температуры тела, лимфаденопатия, васкулит, кожная сыпь (экссфолиативная, макулопапулезная, пурпура, мультиформная эритема, волчаночноподобный синдром, ревматический синдром), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный пневмонит, отек слизистой оболочки бронхов.

*Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:* гинекомастия и меноррагия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* возможны изменения в месте введения.

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.** 2 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 5 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

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