

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОНІАЗИД
(ISONIAZID)

Склад:

діюча речовина: ізоніазид;

1 таблетка містить ізоніазиду (у перерахуванні на суху речовину) 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: повідон, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 100 мг: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, з двоопуклою поверхнею;

таблетки по 200 мг: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, з скошеними краями (з фаскою) і рискою.

Фармакотерапевтична група. Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізоніазид має високу бактеріостатичну активність до мікобактерій туберкульозу, що активно розмножуються, менш ефективний до бактерій, що перебувають у спокої. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій. Препарат затримує ріст мікобактерій у людини в концентрації 0,03 мкг/мл. На інші поширені збудники інфекційних захворювань препарат вираженого хіміотерапевтичного впливу не чинить.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується із травного тракту, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і виявляється у різних тканинах і рідинах організму. Після прийому внутрішньо максимальна концентрація в крові спостерігається через 1-4 години, туберкулостатична концентрація в крові після прийому в разовій дозі утримується 6-24 години.

Виводиться в основному нирками. За кількістю виділеного із сечею активного ізоніазиду відносно прийнятої дози пацієнти належать до «повільних» і «швидких» інактиваторів. До першої категорії відносять пацієнтів, у яких із сечею виділяється до 10 % ізоніазиду на добу, до другої – понад 10 % на добу. Період напіввиведення ізоніазиду в плазмі крові при швидкому ацетилюванні – 0,5-1,6 години, при повільному – 2-4 години, при нирковій недостатності – 2-5 годин, при тяжкій нирковій недостатності – 5-7 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

- У комбінації з 3-4 іншими протитуберкульозними препаратами – для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій;
- як монотерапія – для лікування латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до ізоніазиду або до інших компонентів препарату;
- епілепсія, схильність до судомних нападів;
- тяжкі психози (у т.ч. в анамнезі);
- поліомієліт (у т.ч. раніше перенесений);
- токсичний гепатит в анамнезі внаслідок застосування похідних гідразину ізонікотинової кислоти (фтивазид);
- гостра печінкова та/або ниркова недостатність;
- виражений атеросклероз;

- у дозах понад 10 мг/кг маси тіла при легенево-серцевій недостатності III ступеня, артеріальній гіпертензії II–III стадії, ішемічній хворобі серця, захворюваннях нервової системи, хронічній нирковій недостатності, гепатиті в період загострення, цирозі печінки, бронхіальній астмі, псоріазі, екземі у фазі загострення, гіпотиреозі, мікседемі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ізоніазид сповільнює печінковий метаболізм деяких лікарських препаратів, що може призвести до збільшення їх токсичності. До таких препаратів належать: *карбамазепін, примідон, фенітоїн, діазепам, триазолам, хлорзоксазон, дисульфірам*.

Одночасне застосування ізоніазиду:

з *леводопою* – зменшення її терапевтичного ефекту;

з *рифампіцином* – підвищення ризику ураження печінки;

з *глюкокортикостероїдами* – підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду;

з *ітраконазолом* – можливе істотне зниження його концентрації в сироватці крові і відсутність його терапевтичного ефекту. Одночасне застосування не рекомендується;

з *кетоконазолом* – може зменшити рівень кетоконазолу в сироватці крові: слід контролювати концентрацію препарату в крові та у разі необхідності збільшити дозування;

з *ацетамінофеном* – збільшує токсичність останнього за рахунок генерації і накопичення токсичних метаболітів у печінці, що може призвести до серйозних побічних реакцій;

з *теофіліном* – зростає концентрація теофіліну у плазмі крові: потрібно контролювати рівень теофіліну в крові і відповідно коригувати дози препарату;

з *вальпроатом* – зростає концентрація вальпроату в плазмі крові: дози вальпроату слід коригувати;

зі *ставудином* – підвищений ризик дистальної сенсорної нейропатії;

з *циклосерином* – підвищений ризик токсичного впливу на ЦНС;

з *етосуксимідом* – пригнічення метаболізму етосуксиміду (підвищення концентрації у плазмі крові та ризик токсичності);

з *ізофлураном* – підвищений ризик гепатотоксичності;

з *зальцитабіном* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів – кліренс ізоніазиду подвоюється, тому треба контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування;

з *вітаміном B₆ і глутаміновою кислотою* – знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду;

з *дифеніном* – посилює протиаритмічні властивості дифеніну;

з *антацидними засобами* – зменшення абсорбції ізоніазиду (інтервал між їх прийомом повинен становити не менше 1 години);

з *непрямими антикоагулянтами, інгібіторами MAO* – ізоніазид потенціює ефекти даних препаратів (у т.ч. токсичні).

Метаболізм ізоніазиду та його метаболіту ацетил ізоніазиду не змінюється при гострому споживанні *алкоголю*, але можливе його збільшення у хронічних алкоголіків, однак цей ефект не визначений.

Також може бути потенційна взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять *гістамін і тирамін* (твердий сир, червоне вино, тунець, тропічні риби): можуть розвинутися побічні реакції, такі як головний біль, пітливість, відчуття серцебиття, припливи, артеріальна гіпотензія.

Особливості застосування.

У результаті монотерапії ізоніазидом утворюються стійкі штами мікобактерій, тому його слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. Необхідно правильно підбирати дозу відповідно до спроможності інактивувати ізоніазид. Перед призначенням ізоніазиду доцільно визначати швидкість його інактивації за вмістом активних речовин у крові та сечі. Пацієнтам, у яких спостерігається швидка інактивація, ізоніазид слід призначати у більш високих дозах. Для зменшення побічних ефектів одночасно з ізоніазидом призначають піридоксину гідрохлорид (внутрішньо або внутрішньом'язово) або глутамінову кислоту, тіаміну хлорид чи тіаміну бромід (внутрішньом'язово), натрієву сіль АТФ.

При змішаній інфекції одночасно з ізоніазидом слід призначати антибіотики широкого спектра дії, фторхінолони, сульфаніламід.

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

Всім пацієнтам слід контролювати функцію печінки в процесі лікування.

Слід дотримуватись спеціальних запобіжних заходів пацієнтам з порушеннями функції печінки. Будь-яке погіршення функції печінки у цих пацієнтів є показанням для припинення лікування. Якщо рівень АСТ в сироватці крові зростає більш, ніж у три рази або підвищиться рівень білірубіну, прийом препарату необхідно припинити.

При появі перших симптомів гепатиту (відчуття нездужання, стомлюваність, нудота, відсутність апетиту) лікування має бути негайно припинено.

Слід бути обережними, призначаючи ізоніазид пацієнтам, які страждають на цукровий діабет, хронічний алкоголізм; при тяжких порушеннях функцій печінки або нирок; пацієнтам, які приймають інші потенційно гепатотоксичні препарати.

Ризик ізоніазидіндукованої гепатотоксичності зростає у пацієнтів віком від 35 років, особливо жіночої статі, в осіб з повільною інактивацією препарату, у ВІЛ-інфікованих, пацієнтів, які страждають від недоїдання, у пацієнтів з нейропатією.

Ізоніазид не слід призначати особам із серйозними побічними реакціями на лікарські засоби, включаючи медикаментіндуковані захворювання печінки.

У хворих на цукровий діабет можливий позитивний результат глюкозуричного тесту.

Пацієнтам, у яких є ризик розвитку нейропатії чи піридоксинової недостатності (хворі на діабет, хронічний алкоголізм, пацієнти з гіпотрофією, з термінальною стадією ниркової недостатності, вагітні, ВІЛ-інфіковані), слід призначати піридоксин.

Ізоніазид не слід приймати під час вживання їжі. Дослідження показали, що біодоступність ізоніазиду значно знижується при застосуванні разом з їжею.

Під час лікування слід уникати вживання алкогольних напоїв.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування ізоніазиду у період вагітності можливе з урахуванням співвідношення користь/ризик у дозі до 10 мг/кг маси тіла на добу. При цьому необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагій (внаслідок гіповітамінозу К), затримку психомоторного розвитку плода.

Ізоніазид проникає у грудне молоко, тому, враховуючи імовірність розвитку гепатиту та периферичних невритів у дитини, необхідно вирішити питання щодо припинення годування груддю або припинення застосування препарату.

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

Слід враховувати імовірність розвитку побічних ефектів з боку нервової системи, що можуть вплинути на здатність концентрувати увагу та швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Добову та курсову дози встановлювати індивідуально, залежно від перебігу та форми захворювання, ступеня інактивації ізоніазиду, ефективності терапії та переносимості препарату. Ізоніазид застосовувати в нутрішньо до їди або через 30-40 хвилин після прийому їжі.

Дорослим і дітям віком від 4 років призначати у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на добу при щоденному застосуванні або 10 мг/кг маси тіла при інтермітуючому прийомі (3 рази на тиждень).

Максимальна добова доза для дорослих – 600 мг, для дітей – 500 мг.

Лікування активного туберкульозу триває 6-8 місяців, з метою профілактики приймати 2-3 місяці.

Діти.

У даній лікарській формі Ізоніазид призначати дітям віком від 4 років.

Передозування.

Симптоми: з'являються протягом від 30 хвилин до 3 годин після прийому препарату. Нудота, блювання, запаморочення, судоми, нечіткість зору, в'ялість, дезорієнтація, гіперрефлексія, невиразне мовлення, ступор, зорові галюцинації. З часом може розвинути респіраторний дистрес-синдром, кома. При лабораторних дослідженнях типові: наявність ацетону в сечі, тяжкий метаболічний ацидоз, гіперглікемія.

Лікування: промивання шлунка за допомогою зонда, при судомах внутрішньовенне введення протисудомних препаратів, а також внутрішньовенне введення великих доз піридоксину. Ацидоз коригується бікарбонатом натрію. Також ефективні форсований діурез, гемодіаліз і перитонеальний діаліз.

Побічні реакції.

У пацієнтів зі сповільненою інактивацією ізоніазиду значно підвищується ризик токсичних проявів препарату.

Травна система: нудота, блювання, запор, сухість у роті, дискомфорт в ділянці живота, анорексія, гострий панкреатит.

Имунна система: алергічні реакції, в т.ч. реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматити, пурпура або ексфолиативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Нервова система: головний біль, периферична нейропатія/неврити, запаморочення, судоми, гіперрефлексія, збільшення частоти нападів у хворих на епілепсію, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті, порушення сну, психотичні реакції (токсичні психози), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, які, як правило, зникали при відміні препарату.

Органи чуття: неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва, дзвін у вухах та втрата слуху у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

Серцево-судинна система: артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття, біль за грудниною та в ділянці серця, посилення ішемії міокарда в осіб літнього віку.

Сечовидільна система: утруднене сечовипускання.

Гепатобіліарна система: ушкодження печінки, підвищення рівня печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо в осіб з хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем), фулмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу печінки (особливо у віці від 35 років), білірубінемія, білірубінурія.

Ендокринна система та метаболічні розлади: гінекомастія у чоловіків, менорагії у жінок, синдром Кушинга, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, дефіцит піридоксину, що впливає на перетворення триптофану в нікотинову кислоту, пелагра.

Кровотворна система: гемолітична та апластична анемії, сидеробластична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія.

Опорно-руховий апарат: ревматоїдний синдром, м'язові посмикування.

Інші: нездужання, слабкість; «синдром відміни», що включає головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність, набряк слизової оболонки бронхів.

Термін придатності. 6 років.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 100 мг: по 1000 таблеток у контейнері. Таблетки по 200 мг: по 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці; по 1000 таблеток у контейнері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщапівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.