

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

04.07.2016 № 669

Ресстраційне посвідчення

№ UA/4567/01/01

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОНІАЗИД (ISONIAZID)

Склад:

діюча речовина: 5 мл сиропу містить 100 мг ізоніазиду;

допоміжні речовини: сорбітол (Е 420), натрію сахаринат (Е 954), метилпарагідроксибензоат (метилпарабен) (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (пропілпарабен) (Е 216), ароматизатор харчовий (малиновий аромат), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або ледь жовтувато-коричневого кольору рідина з фруктовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Ізоніазид – протитуберкульозний засіб; діє бактерицидно, пригнічує синтез міколієвих кислот, що є найважливішим компонентом клітинної стінки мікобактерій. Особливо активний відносно мікроорганізмів, які швидко розмножуються (у тому числі розташованих внутрішньоклітинно).

Фармакокінетика.

Ізоніазид швидко і повністю абсорбується при прийомі внутрішньо, їжа знижує абсорбцію і біодоступність. На показник біодоступності великий вплив має ефект «першого проходження» через печінку. Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації (TC_{max}) – 1-2 години, максимальна концентрація (C_{max}) після прийому внутрішньо одноразової дози 300 мг – 3-7 мкг/мл. Зв'язок з білками незначний – до 10 %. Об'єм розподілу – 0,57-0,76 л/кг. Добре розподіляється по всьому організму, проникаючи в усі тканини і рідини, включаючи цереброспінальну, плевральну, асцитичну; високі концентрації створюються у легеневій тканині, нирках, печінці, м'язах, слині і мокротинні. Проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко.

Піддається метаболізму у печінці шляхом ацетилювання з утворенням неактивних продуктів. У печінці ацетилюється N-ацетилтрансферазою з утворенням

N-ацетилізоніазиду, який потім перетворюється на ізонікотинову кислоту і моноацетилгідразин, що чинить гепатотоксичну дію шляхом утворення змішаної оксидазної системи цитохрому P450 при N-гідроксилюванні активного проміжного метаболіту. Швидкість ацетилювання генетично детермінована: у людей з повільним ацетилюванням N-ацетилтрансферази. Є інгібітором ферментної системи CYP_{2C9} CYP_{2E1} у печінці. Період напіввиведення для «швидких ацетиляторів» – 0,5-1,6 години; для «повільних» – 2,5 години. При нирковій недостатності період напіввиведення може зростати до 6,7 години. Період напіввиведення у дітей віком від 1,5 до

15 років – 2,3-4,9 години, у немовлят – 7,8-19,8 години (що пояснюється недосконалістю процесів ацетилювання у немовлят). Незважаючи на те, що показник періоду напіввиведення значно варіює залежно від індивідуальної інтенсивності процесів ацетилювання, середнє значення періоду напіввиведення становить 3 години (прийом внутрішньо 600 мг) і 5,1 години (900 мг). При повторних призначеннях період напіввиведення скорочується до 2-3 годин.

Виводиться в основному нирками: протягом 24 годин виводиться 75-95 % препарату, в основному у формі неактивних метаболітів – N-ацетилізоніазиду та ізонікотинової кислоти. При цьому у «швидких ацетиляторів» вміст N-ацетилізоніазиду становить 93 %, а у «повільних» – не більше 63 %. Невеликі кількості виводяться з фекаліями. Препарат видаляється з крові під час гемодіалізу; п'ятигодинний гемодіаліз дозволяє видалити з крові до 73 % препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

- У комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування легеневого та позалегового туберкульозу;
- як монотерапія – для профілактики туберкульозу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин препарату;
- епілепсія, схильність до судомних нападів;
- тяжкі психози (в т.ч. в анамнезі);
- поліомієліт (в 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 *кетоназолом* – може зменшити рівень кетоназолу 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 у плазмі крові: дози вальпроату слід коригувати;
з *ставудином* – підвищений ризик дистальної сенсорної нейропатії;
з *циклосерином* – підвищений ризик токсичного впливу на центральну нервову систему;
з *етосуксимідом* – пригнічення метаболізму етосуксимиду (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 призначати піридоксин 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, сульфаніаміди.

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.

Усім пацієнтам слід контролювати функцію печінки у процесі лікування.

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

При появі перших симптомів гепатиту (відчуття нездужання, підвищуванна втомлюваність, 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 зменшується при застосуванні разом з їжею.

Під час лікування слід уникати вживання алкогольних напоїв.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагій (внаслідок гіповітамінозу К), затримку психомоторного розвитку плода. Застосовувати лише тоді, коли потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик для матері і плода. Профілактичне лікування розпочати після пологів, крім випадків якщо туберкульоз підтверджений у ВІЛ-позитивної жінки.

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 встановлює лікар індивідуально, залежно від перебігу та форми захворювання, ступеня інактивації ізоніазиду, ефективності терапії та переносимості препарату. Ізоніазид застосовувати внутрішньо до їди або через 30-40 хвилин після прийому їжі.

Лікування туберкульозу (в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами):

Пацієнти	Рекомендовані дози	
	Щоденний	2 рази на тиждень (після 2-х місяців щоденного прийому)
Дорослі	5 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза 300 мг	15 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза 900 мг
Діти	10 - 20 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза 300 мг	20 - 40 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза 900 мг

Профілактика туберкульозу

Дорослі: 300 мг 1 раз на день.

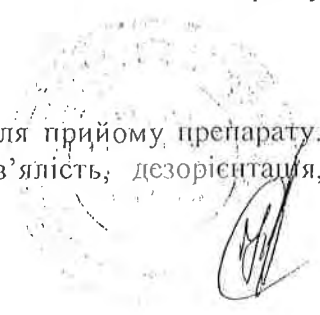
Діти: 10 мг/кг 1 раз на день, максимальна добова доза 300 мг

Тривалість прийому визначає лікар. Зазвичай лікування активного туберкульозу триває від 6 до 12 місяців, з метою профілактики приймати від 6 до 12 місяців.

Діти. У даній лікарській формі Ізоніазид можна призначати дітям з періоду новонародженості.

Передозування.

Симптоми: з'являються протягом від 30 хвилин до 3 годин після прийому препарату. Нудота, блювання, запаморочення, судоми, нечіткість зору, в'ялість, дезорієнтація,



гіперерексія, невиразне мовлення, ступор, зорові галюцинації. З часом може розвинутися 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.

З боку травної системи: нудота, блювання, запор, сухість у роті, дискомфорт в ділянці живота, анорексія, гострий панкреатит.

З боку імунної системи: алергічні реакції, в т.ч. реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматити, пурпура або ексfolіативний 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.

З боку нервової системи: головний біль, периферична нейропатія/неврити, запаморочення, судоми, гіперерексія, 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.

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

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

Сечовидільна система: утруднене сечовипускання.

З боку гепатобіліарної системи: 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.

З боку ендокринної системи 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.

З боку кровотворної системи: гемолітична та апластична анемії, сидеробластична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія.

З боку опорно-рухового апарату: ревматоїдний синдром, м'язові посмикування.

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

Можливий розвиток алергічних реакцій через вміст метилпарабену та пропілпарабену.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Не заморозувати. Розкритий флакон зберігати не більше 30 діб.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. По 100 мл або 200 мл або 500 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

Дата останнього перегляду.

h

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Прекат ч. 1/корнало Черкаси 01.11.10

[Signature]