

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ІЗОНІАЗИД**  
**(ISONIAZID)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isoniazid;

1 таблетка містить ізоніазиду 100 мг або 200 мг, або 300 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Протитуберкульозні засоби. Код АТСJ04А С01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування туберкульозу (усі форми різної локалізації), особливо гострих процесів.

Профілактика туберкульозу у осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз; у осіб з позитивною шкірною реакцією (більше 5 мм) на туберкулін та рентгенологічними даними, які вказують на непрогресуючий туберкульоз; у дітей віком від 2 до 4 років з позитивною реакцією на туберкулін (понад 10 мм) та віражем.

**Противоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до ізоніазиду, епілепсія та інші захворювання, які супроводжуються схильністю до судомних нападів; тяжкі психози, поліомієліт (у т. ч. в анамнезі), токсичний гепатит в анамнезі внаслідок прийому похідних гідразиду ізонікотинової кислоти (фтивазид тощо), гостра печінкова і/або ниркова недостатність, виражений атеросклероз, період годування груддю. Прийом ізоніазиду у дозі понад 10 мг/кг маси тіла на добу протипоказаний у період вагітності, при серцево-легеневій недостатності, артеріальній гіпертензії II-III стадії, ішемічній хворобі серця, захворюваннях нервової системи, бронхіальній астмі, хронічній нирковій недостатності, гепатиті у період загострення, цирозі печінки, псоріазі, екземі у формі загострення, мікседемі, гіпотиреозі.

**Спосіб застосування та дози.** Призначають в комбінації з 3-4 іншими протитуберкульозними засобами для лікування активного туберкульозу всіх форм і локалізацій: у вигляді монотерапії призначають для лікування латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Дорослим та дітям призначають внутрішньо у добовій дозі 5 мг на 1 кг маси тіла 1 раз на день при щоденному застосуванні або 10 мг на 1 кг маси тіла при інтермітуючому застосуванні (3 рази на тиждень) за 30 хвилин до їди або 30-40 хвилин після їди. Максимальна добова доза для дорослих – 600 мг, для дітей – 500 мг. Лікування активного туберкульозу становить 6-8 місяців, для профілактики – 2-3 місяці.

**Побічні реакції.** *З боку травного тракту:* нудота, блювання, дискомфорт у ділянці живота.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, нервозність, дратівливість, парестезії, частіше напади у хворих на епілепсію, м'язові посмикування та генералізовані судоми, порушення чутливості, токсична енцефалопатія, інтоксикаційний психоз, рідко – ейфорія, розлади пам'яті, порушення сну, безсоння, периферичні неврити з атрофією м'язів і паралічем кінцівок, психози, гіперрефлексія.

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

*З боку гепатобілярної системи:* порушення функції печінки, гепатит, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (SGOT, SGPT), білірубінемія, білірубінурія, жовтяниця, фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо у осіб з хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем), анорексія, запор, сухість у роті.

*З боку ендокринної системи та обміну речовин:* дефіцит піридоксину, пелагра, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, синдром Кушинга, гострий панкреатит.

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

*З боку системи крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, сидеробластична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

*З боку опорно-рухового апарату:* ревматоїдний синдром.

*З боку сечостатевої системи:* гінекомастія та менорагії, утруднене сечовипускання.

*Алергічні реакції:* шкірний свербіж, дерматит, підвищення температури тіла, набряк слизової оболонки бронхів, лімфаденопатія, васкуліт, висипання на шкірі (ексfolіативні, макулопапульозні, пурпура), вовчаковий синдром, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, інтерстиціальний пневмоніт.

*З боку організму у цілому:* нездужання, слабкість, гарячка.

Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або при тимчасовій перерві у застосуванні препарату. Синдром відміни: головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність.

**Передозування. Симптоми:** порушення функцій травного тракту (нудота, блювання), метабо-лічний ацидоз, ацетонурія, гіпоглікемія, нейротоксичні прояви (запаморочення, порушення зору і слуху, нерозбірлива мова, кволість, дезорієнтація, зорові галюцинації, гіперрефлексія, ступор, судоми, кома).

**Лікування:** промивання шлунка та введення активованого вугілля протягом 2-3 годин після прийому. Надалі проводять підтримуюче лікування: введення внутрішньовенно піридоксину, повторюючи при необхідності введення кожні 5-30 хв. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу).

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** При застосуванні у період вагітності у дозі до 10 мг/кг необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагій (унаслідок гіповітамінозу К), затримку психомоторного розвитку плода. Ізоніазид проникає у грудне молоко, тому, враховуючи ймовірність розвитку гепатиту та периферичних невритів у дитини, необхідно вирішити питання про припинення годування груддю або припинити застосування препарату.

**Діти.** Застосовують для лікування дітей віком старше 2 років.

**Особливості застосування.** У результаті монотерапії ізоніазидом утворюються стійкі штами мікобактерій, тому його застосовують у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. При змішаній інфекції одночасно з ізоніазидом призначають антибіотики широкого спектра дії, фторхінолони, сульфаніламідати тощо.

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 призначають у більш високих дозах. «Швидкими інактиваторами» вважають хворих, які виділяють на добу з сечею менше 10 % активного ізоніазиду відносно прийнятої дози (період напіввиведення препарату – близько 1 години), «повільними» («слабкими») – що виділяють понад 10 % (період напіввиведення ізоніазиду – близько 3 годин).

Для зменшення побічних ефектів одночасно з ізоніазидом призначають піридоксину гідрохлорид (внутрішньо або внутрішньом'язово) або глютамінову кислоту, тіаміну хлорид чи тіаміну бромід (внутрішньом'язово), натрієву сіль АТФ.

Усім пацієнтам потрібно контролювати функцію печінки у процесі лікування.

Потрібно дотримуватись спеціальних запобіжних заходів для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Будь-яке погіршення функції печінки у цих хворих є показанням для припинення лікування.

Якщо рівень АСТ в сироватці крові зростає більш ніж в три рази, або підвищиться рівень білірубіну, прийом препарату необхідно припинити.

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

Ризик токсичності ізоніазиду підвищується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

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.

Не рекомендується прийом препарату у дозі вище 10 мг/кг при вагітності, легенево-серцевій недостатності III ступеня, артеріальній гіпертензії II-III ступеня, ішемічній хворобі серця, захворюваннях нервової системи, бронхіальній астмі, псоріазі, екземі у фазі загострення, гіпотиреозі.

Не слід призначати ізоніазид при епілепсії, схильності до судомних нападів.

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

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

Виразність побічних ефектів знижують піридоксин та глутамінова кислота.

При появі перших симптомів гепатиту (відчуття нездужання, стомлюваність, нудота, відсутність апетиту) лікування необхідно негайно припинити.

Ізоніазид з обережністю призначають пацієнтам з психозами в анамнезі.

Під час лікування слід уникати вживання алкогольних напоїв.

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, коли його застосовують разом з їжею.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Немає даних про те, що ізоніазид впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом і роботі з 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.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Взаємно підсилює ефект інших протитуберкульозних препаратів. Ймовірність побічних ефектів знижують *вітамін B<sub>6</sub>* і *глутамінова кислота*, збільшують – *інгібітори моноамінооксидази*. При одночасному застосуванні з *парацетамолом*, *рифампіцином* або іншими *потенційно гепатотоксичними засобами* ризик їх гепатотоксичної дії підвищується (особливо у пацієнтів, які мають порушення функції печінки). Одночасний прийом з *нейротоксичними засобами* підсилює їх нейротоксичну дію. Тривале застосування ізоніазиду може знижувати плазмовий кліренс та збільшувати тривалість дії *алфетанілу*.

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.

*Глюкокортикостероїди* – при одночасному застосуванні підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду. *Антацидні засоби*, особливо ті, що містять алюміній, можуть сповільнювати і зменшувати абсорбцію ізоніазиду в кишечнику; інтервал між прийомом цих препаратів має становити не менше 1 години.

Ізоніазид може підсилювати ефекти *непрямих антикоагулянтів*, пригнічувати метаболізм *бензодіазепінів*.

Ізоніазид може знизити рівень *кетоназолу* в сироватці крові. При одночасному застосуванні потрібно контролювати концентрацію препарату в крові і при необхідності збільшити дозування.

Ізоніазид гальмує метаболізм *фенітоїну*, *теофіліну* і *карбамазепіну*, що призводить до підвищення їх концентрацій в плазмі крові з посиленням їх токсичної дії. Ізоніазид підсилює протиаритмічні властивості *дифеніну*.

При одночасному застосуванні ізоніазиду та *стрептоміцину* сповільнюється їх виведення з сечею, що потребує витримування максимально можливих інтервалів між введеннями препаратів.

*Вальпроат* – при одночасному застосуванні підвищується концентрація вальпроату у плазмі крові.

*Ставудин* – підвищується ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії.

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

Для посилення ефективності ізоніазид застосовують у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами (наприклад, рифампіцин, етамбутол, піразинамід), а при змішаній інфекції – одночасно з антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (наприклад, офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаніламидами (наприклад, ко-тримоксазол), макролідами (наприклад, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин) тощо.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Протитуберкульозний препарат. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу міколевової кислоти в клітинній стінці *Mycobacterium tuberculosis* (локалізованих як поза-, так і внутрішньоклітинно), внаслідок чого порушується структура їх зовнішньої клітинної мембрани. Виявляє

бактерицидну дію на мікобактерії у стадії розмноження та бактеріостатичну – у стадії спокою. У концентрації 0,03 мкг/мл затримує ріст мікобактерій туберкульозу і слабо впливає на збудників інших інфекційних хвороб.

**Фармакокінетика.** Після прийому добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Макси-мальна концентрація в крові досягається через 1-4 години і становить 4-32 мкг/мл, у середньому – 7 мкг/мл. Туберкулостатична концентрація після прийому у разовій дозі зберігається протягом 6-24 годин. Зв'язування з білками плазми – 80 %. При прийомі 600 мг препарату період напіввиведення становить 3 години, при прийомі 900 мг – 5,1 години. При повторних призначеннях період напіввиведення скорочується до 2-3 годин. Проникає крізь тканинні бар'єри, широко розподіляється з досягненням ефективних концентрацій у різних тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину, плевральний випіт, асцитичну рідину, мокротиння, слину, казеозні маси, шкіру, легені; проникає у клітини. Проникає крізь плаценту та у грудне молоко (величина показника молоко/плазма крові дорівнює 1). Об'єм розподілу – 0,57-0,76 л/кг. Ізоніазид може піддаватися значному пресистемному метаболізму при проходженні через печінку. Метаболізується в печінці ацетилюванням з утворенням N-ацетилізоніазиду (ацетилюваний метаболіт не активний), потім перетворюється в ізонікотинову кислоту і моноацетилгідразин, який чинить гепатотоксичну дію за рахунок утворення активного проміжного метаболіту. Швидкість ацетилювання генетично детермінована і зумовлена рівнем активності N-ацетилтрансферази. Період напіввиведення у дорослих, включаючи осіб літнього віку, залежить від швидкості ацетилювання і становить 0,5-1,6 години при швидкому ацетилюванні та 2-5 годин – при повільному; при печінковій недостатності період напіввиведення може збільшитися до 7 годин. У новонароджених період напіввиведення становить 7,8-19,8 години, у дітей віком 1,5-15 років – 2,3-4,9 години.

Екскретується нирками переважно у вигляді неактивних метаболітів (протягом 24 годин із сечею виводиться 75-95 % введеної дози); невелика кількість виводиться кишечником.

Прийом під час їди знижує всмоктування у шлунково-кишковому тракті та біодоступність препарату. Величина клубочкової фільтрації не впливає істотно на швидкість виведення при прийомі доз, що не перевищують 600 мг/доб.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою; таблетки по 300 мг – з рискою.

**Термін придатності.** 5 років. Після першого відкриття упаковки для застосування в умовах стаціонару – 1 місяць.

### **Умови зберігання.**

Спеціальні умови зберігання не потрібні. Для захисту від дії світла зберігати в оригінальній упаковці.

*Зберігати у недоступному для дітей місці!*

**Упаковка.** Таблетки по 100 мг № 100, № 1000, № 7500 у банках; № 2000, № 7500 у контейнерах; таблетки по 200 мг № 100, № 4000 у банках; таблетки по 300 мг № 100, № 300, № 2500 у банках; № 1000, № 2500 у контейнерах.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження.** Україна, 91019, м. Луганськ, вул. Кірова, 17.