

## **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, зі скошеними краями (з фаскою) і рисою.

**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 всередину максимальна концентрація в крові спостерігається через 1-4 години, туберкулоостатична

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 пацієнтів поділяють на «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.

#### ***Протипоказання.***

- 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.

Для посилення ефективності Ізоніазид 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, ципрофлоксацин), сульфаніламидами (наприклад, ко-тримоксазол), макролідами (наприклад, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин).

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.

Потенційно гепатотоксичні та нейротоксичні засоби (у тому числі етанол, рифампіцин, парацетамол) – підвищується ймовірність розвитку токсичного гепатиту та нейропатії (з парацетамолом збільшується ризик розвитку гепатотоксичної дії).

Тривале застосування ізоніазиду може знижувати плазмовий кліренс та збільшувати тривалість дії алфетанілу.

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 – можливе зменшення рівня 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 центральну нервову систему (ЦНС);

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

з ізофлураном – підвищений ризик гепатотоксичності;

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

- з вітаміном  $B_6$  і глутаміновою кислотою – знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду;
- з дифеніном – посилюються протиаритмічні властивості дифеніну;
- з антацидними засобами – зменшення абсорбції ізоніазиду (інтервал між їх прийомом повинен становити не менше 1 години);
- з непрямыми антикоагулянтами, інгібіторами моноамінооксидази (MAO) – ізоніазид потенціює ефекти даних препаратів (у т.ч. токсичні);
- з фенобарбіталом – можливе посилення гепатотоксичності;
- з аміназином – можливе погіршення метаболізму ізоніазиду. Стан пацієнтів слід контролювати щодо токсичної дії з боку ізоніазиду;
- з галоперидолом – можливе підвищення плазмового рівня галоперидолу. Необхідно коригувати дозу галоперидолу;
- з антикоагулянтами (кумарин- або індандіонпохідні, наприклад варфарин) – можливе пригнічення ферментативного метаболізму антикоагулянтів, що призводить до збільшення концентрації в плазмі крові з підвищеним ризиком кровотечі. Слід ретельно контролювати протромбіновий час;
- з енфлюраном – ізоніазид може збільшувати утворення потенційно нефротоксичних неорганічних фторидів – метаболітів енфлюрану;
- з прокаїнамідом – збільшується плазмова концентрація ізоніазиду. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо токсичної дії з боку ізоніазиду;
- з кортикостероїдами (наприклад, преднізолон) – необхідно коригувати дозу ізоніазиду;
- з гідроксидом алюмінію – погіршується всмоктування ізоніазиду. Під час терапії ізоніазидом необхідно застосовувати кислотопригнічувальні лікарські засоби або антациди, що не містять гідроксид алюмінію.

Метаболізм ізоніазиду та його метаболіту ацетилізоніазиду не змінюється при споживанні алкоголю, але можливе його збільшення у хронічних алкоголіків.

Також можлива взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять гістамін і тирамін (твердий сир, червоне вино, тунець, тропічні риби): можуть розвинути 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 (перорально 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.

У всіх пацієнтів під час лікування слід контролювати функцію печінки.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки слід дотримуватись спеціальних запобіжних заходів. 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 всередину 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:** при передозуванні протягом від 30 хвилин до 3 годин після прийому препарату можуть з'явитися: порушення функції травного тракту (у тому числі печінки) – нудота, блювання, анорексія; нейротоксичні прояви – запаморочення, гарячка, головний біль, судоми, порушення зору і слуху, 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, глюкозурія.

**Лікування:** викликання блювання, промивання шлунка за допомогою зонда, введення активованого вугілля протягом 2-3 годин після прийому. Надалі проводити підтримуюче лікування: вводити внутрішньовенно піридоксин, повторюючи при необхідності введення кожні 5-30 хвилин. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу). При судомах слід застосовувати діазепам, розчин магнію сульфату, вітамін B<sub>6</sub>, при порушенні функції печінки – метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін B<sub>12</sub>.

Подальше лікування повинно передбачати особливу увагу до моніторингу/підтримки вентиляції легенів та корекції метаболічного ацидозу бікарбонатом натрію. Також ефективні форсований діурез і перитонеальний діаліз. Специфічного антидоту немає.

### ***Побічні реакції.***

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

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

*Імунна система:* алергічні реакції, в т.ч. реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипи (короподібний, макулопапульозний дерматити, пурпура або ексфоліативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому. *Шкіра та підшкірна клітковина:* мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*Нервова система:* головний біль, запаморочення, роздратованість, нервозність, порушення сну, безсоння, парестезії, периферична нейропатія/неврити, порушення чутливості.

*Психічні розлади:* психотичні реакції (токсичні психози), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, які, як правило, зникали при відміні препарату, збільшення частоти нападів у хворих на епілепсію, м'язові посмикування та судоми, гіперрефлексія, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

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

*Респіраторна система, органи грудної клітки та середостіння:* пневмоніт (алергічний).

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

*Нирки та сечовидільна система:* утруднене сечовипускання, затримка сечі; нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит.

*Гепатобіліарна система:* ушкодження печінки, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), жовтяниця, гепатит, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо в осіб з хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем), фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу печінки (особливо у пацієнтів віком від 35 років), білірубінемія, білірубінурія.

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

*Репродуктивна система та функції молочних залоз:* гінекомастія у чоловіків, менорагії у жінок.

*Кров та лімфатична система:* гемолітична та апластична анемії, сидеробластична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія.

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

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

Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або при тимчасовій перерві 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 фармаконагляду.

**Термін придатності.** 6 років.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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