

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.10.2018 № 1810**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/13377/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.01.2020 № 91**

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

**БІТУБ®**  
**(BITUB®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isoniazid;

1 мл розчину містить 100 мг ізоніазиду;

*допоміжні речовини:* метіонін, натрію сукцинат, кислота янтарна, вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або злегка жовтувата 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. Препарат виявляє високу бактериостатичну активність щодо мікобактерій туберкульозу, затримуючи їх ріст, у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, які швидко розмножуються. Слабко впливає на збудників 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 більш високою чи більш низькою швидкістю. Виводиться нирками. Період напіввиведення в осіб з більш високою швидкістю метаболізму ізоніазиду становить 0,5–1,5 години, з більш низькою – 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).

***Противоказання.***

Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин препарату.

Епілепсія та інші захворювання, які супроводжуються схильністю до судомних нападів, тяжкі психози, 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 стадії, 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 моноаміноксидази (МАО)* – ізоніазид потенціює ефекти даних препаратів (у т.ч. токсичні).

Ізоніазид може зменшити терапевтичний ефект *леводопи*.

#### Одночасне застосування ізоніазиду:

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

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

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

*З глюкокортикостероїдами* – підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду.

*Фенітоїн, теофілін, карбамазепін* – ізоніазид пригнічує метаболізм перерахованих препаратів, що призводить до підвищення їх концентрації у плазмі крові та можливого підсилення токсичної дії.

*Дифенін* – ізоніазид підсилює протиаритмічну дію дифеніну.

*Потенційно гепатотоксичні та нейротоксичні засоби (у тому числі алкоголь, рифампіцин)* – підвищує ймовірність розвитку токсичного гепатиту та нейропатії (із парацетамолом збільшується ризик розвитку гепатотоксичної дії).

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

*Ставудин* – підвищується ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії.

*Вітаміни B<sub>6</sub> і глутамінова кислота* – при комбінуванні знижується ймовірність 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 препарату, які одночасно отримують *парааміносаліцилову кислоту*, тканинна концентрація препарату може бути підвищена, внаслідок чого зростає ризик розвитку побічних ефектів.

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

Для посилення ефективності Бітуб<sup>®</sup> слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами (такими як Ріфонат<sup>®</sup>, Інбутол<sup>®</sup>, Пасконат<sup>®</sup>), а при змішаній інфекції – одночасно з антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (такими як Лефлоцин<sup>®</sup>, Максіцин<sup>®</sup>), сульфаніламидами (зокрема, Солюсептолом<sup>®</sup>), макролідами (наприклад, із кларитроміцином, азитроміцином, рокситроміцином).

### ***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 (наприклад, силімарин, урсодеззоксихолева 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 препарат слід призначати тільки разом з іншими протитуберкульозними препаратами. 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 препарату при вагітності у дозі вище 10 мг/кг на добу. При застосуванні препарату Бітуб<sup>®</sup> вагітним жінкам (у добовій дозі до 10 мг/кг маси тіла) необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагій (внаслідок гіповітамінозу К), а також затримку психомоторного розвитку плода.

Ізоніазид потрапляє у грудне молоко, тому, враховуючи ймовірність розвитку гепатиту та периферичних невритів у дітей, необхідно вирішити питання про припинення годування груддю або припинення застосування препарату.

*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 на швидкість реакції.

***Спосіб застосування та дози.***

Бітуб<sup>®</sup> застосовують внутрішньом'язово, внутрішньовенно, у вигляді інгаляцій, внутрішньокавернозно.

Внутрішньовенно Бітуб<sup>®</sup> вводять для лікування поширеного туберкульозу легенів, при масивному бактеріовиділенні, супровідних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, хворим, які ухиляються від приймання препарату внутрішньо, у разі неефективності при пероральному застосуванні.

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 препарат розводять водою для ін'єкцій або 0,9 % розчином натрію хлориду) протягом 30–60 секунд 1 раз на добу. Курс лікування – 30–150 ін'єкцій – залежить від ефективності терапії і сприйнятливості препарату. З метою запобігання побічним явищам при внутрішньовенному введенні препарату Бітуб<sup>®</sup> застосовують вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин) та кислоту глутамінову. Піридоксин вводять внутрішньом'язово (100–125 мг) через 30 хв після препарату Бітуб<sup>®</sup> або призначають внутрішньо (60–100 мг) через кожні 2 години після внутрішньовенних введення препарату Бітуб<sup>®</sup>. Глутамінову кислоту приймають у добовій

дозі від 1 до 1,5 г. При внутрішньовенному застосуванні препарату необхідно дотримуватися постільного режиму протягом 1–1,5 години.

Внутрішньом'язово дорослим та дітям препарат Бітуб® вводять у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину 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 препарату Бітуб® призначають піридоксин у дозі 60–100 мг (можна також вводити внутрішньом'язово через 30 хв після препарату Бітуб® у дозі 100–125 мг/кг).

Інгаляційно Бітуб® призначають у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину. Добова доза – 0,005–0,01 г (5–10 мг) на 1 кг маси тіла за 1–2 прийоми. Інгаляції проводять щоденно протягом 1–6 місяців.

Хворим при фіброзно-кавернозній формі туберкульозу при бактеріовиділенні і в передопераційний період призначають у вигляді готового нерозведеного 10 % розчину препарату Бітуб® у добовій дозі 10–15 мг/кг 1 раз на добу; вводять переважно внутрішньокавернозно, шляхом інтратрахеальних вливань.

Максимальну добову та курсову дозу препарату встановлюють залежно від клінічної форми туберкульозу, ступеня інактивації та індивідуальної переносимості ізоніазиду.

#### *Діти.*

Препарат призначають дітям із періоду новонародженості.

#### ***Передозування.***

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

*Лікування.* 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>.

#### ***Побічні реакції.***

*З боку центральної та периферичної нервової системи:* безсоння, запаморочення, головний біль, дратівливість, ейфорія, порушення сну, порушення чутливості, парестезії, гіперрефлексія, периферичні неврити, психотичні реакції (включаючи токсичні психози), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, почастішання нападів у хворих на епілепсію, судоми, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті.

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

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

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

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

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

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

*З боку статевої системи:* гінекомастія та менорагії.

*Алергічні реакції:* набряк Квінке, затруднення дихання, шкірний свербіж, дерматит, підвищення температури тіла, лімфаденопатія, васкуліт, висипання на шкірі (ексофоліативні, макулопапульозні, пурпура, мультиформна еритема, вовчакоподібний синдром, ревматичний синдром), синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, інтерстиціальний пневмоніт, набряк слизової оболонки бронхів.

Можливі зміни у місці введення.

Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або під час тимчасової перерви у застосуванні препарату.

**Термін придатності.** 1,5 року.

**Умови зберігання.**

Зберігати у захищеному від світла місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Невідома.

**Упаковка.**

По 5 мл у флаконі; по 10 флаконів у пачці; по 30 флаконів у коробці; по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Юрія-Фарм».

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

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

**Дата останнього перегляду.** 17.01.2020