

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.04.2021 № 817
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4567/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.08.2022 № 1493

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.

Фармакодинаміка.

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 ($T_{C_{max}}$) – 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 мало 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 %. Невелика кількість виводиться з фекаліями. Лікарський засіб виводиться 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 позалегеневого туберкульозу;
- як монотерапія – для профілактики туберкульозу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин лікарського засобу;
- 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.

Для посилення ефективності ізоніазид застосовують у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами (наприклад рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом), а при змішаній інфекції – одночасно з антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (такими як офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаніламидами (зокрема ко-тримоксазолом), макролідами (наприклад з кларитроміцином, азитроміцином, рокситроміцином).

Одночасне застосування ізоніазиду

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

З фенітоїном, теофіліном, карбамазепіном, бензодіазепінами та іншими лікарськими засобами, що метаболізуються певними ферментами цитохрому P450 – ізоніазид пригнічує метаболізм перерахованих лікарських засобів, що призводить до підвищення

їхньої концентрації у плазмі крові та можливого посилення токсичної дії.

Ізоніазид може знижувати печінковий метаболізм *бензодіазепінів* (наприклад *діазепаму*, *флуразепаму*, *тріазоламу*, *мідазоламу*), що призводить до підвищення концентрації останніх у плазмі крові. Пацієнтів слід ретельно перевірити на наявність ознак бензодіазепінової токсичності, а дози бензодіазепінів потрібно скоригувати відповідним чином.

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

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, тому слід контролювати концентрацію лікарського засобу в крові та у разі 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 *теофіліном* – зростає концентрація теофіліну у плазмі крові, тому потрібно контролювати рівень теофіліну в крові і відповідно коригувати дозу лікарського засобу.

З *вальпроатом* – зростає концентрація вальпроату у плазмі крові, дозу вальпроату слід коригувати.

Зі *ставудином* – підвищується ризик дистальної сенсорної нейропатії.

З *циклосерином* – підвищується ризик токсичного впливу на центральну нервову систему.

З *етосуксимідом* – пригнічується метаболізм етосуксимиду (підвищується концентрація у плазмі крові та ризик токсичності).

З *ізофлураном* – підвищується ризик гепатотоксичності.

З *зальцитабіном* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів – кліренс ізоніазиду подвоюється, тому слід контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування.

З *вітаміном В₆* і *глутаміновою кислотою* – знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду.

З *дифеніном* – ізоніазид посилює протиаритмічні властивості дифеніну.

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

З *непрямими антикоагулянтами*, *бензодіазепіном*, *фенітоїном*, *карбамазепіном*, *теофіліном*, *інгібіторами MAO* – ізоніазид потенціює ефекти даних препаратів (у т. ч. токсичні).

Потенційно гепатотоксичні та нейротоксичні засоби (у т. ч. *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 *альфетанілу*.

Одночасне застосування ізоніазиду з *фенобарбіталом* може призвести до посилення гепатотоксичності.

З *аміназином* – одночасне застосування може погіршити метаболізм ізоніазиду. Пацієнтів слід контролювати щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

З *галоперидолом* – одночасне застосування може підвищити плазмові рівні галоперидолу. Необхідно коригувати дозу галоперидолу.

З *антикоагулянтами* (*кумарин-* або *індандіонпохідні*, наприклад *варфарин*) – одночасне застосування може пригнічувати ферментативний метаболізм антикоагулянтів, що призводить до збільшення концентрації в плазмі крові з підвищеним ризиком кровотечі. Слід ретельно контролювати протромбіновий час.

З *енфлюраном* – при сумісному застосуванні 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.

Кортикостероїди (наприклад *преднізолон*) – необхідно коригувати дозу ізоніазиду.

Гідроксид алюмінію – погіршується всмоктування ізоніазиду. Під час терапії ізоніазидом необхідно застосовувати кислотопригнічувальні препарати або антациди, що не містять гідроксид алюмінію.

Також можлива потенційна взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять *гістамін* і *тирамін* (твердий сир, червоне вино, тунець, тропічна риба) – 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 визначити 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 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.

Усім пацієнтам слід контролювати функцію печінки під час 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 аспартатамінотрансферази (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, підвищення втомлюваності, нудота, відсутність апетиту) лікування слід негайно припинити.

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.

Цей лікарський засіб містить 1,1 ммоль (200 мг) сорбітолу (Е 420) на дозу 1 мл – якщо у вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить такі допоміжні речовини, як метилпарагідроксибензоат (Е 218) та пропілпарагідроксибензоат (Е 216), що може викликати алергічні реакції (можливо уповільнені).

Цей лікарський засіб містить 0,003 ммоль (0,067 мг) натрію на дозу 1 мл, тобто практично вільний від натрію.

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 перед прийомом їжі 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, гіперрефлексія, 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 шлунку 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 системи крові та лімфатичної системи: гемолітична та апластична анемії, сидеробластична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія.

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, набряк слизової оболонки бронхів, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, роздратованість, нервозність, ейфорія, порушення сну, безсоння, парестезії, периферична нейропатія/неврити, порушення чутливості, м'язові посмикування та судоми, гіперрефлексія, збільшення частоти нападів у хворих на епілепсію, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті.

Психічні розлади: психотичні реакції (включаючи токсичний психоз), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, які, як правило, зникали при відміні препарату, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дзвін у вухах та втрата слуху у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: пневмоніт (алергічний).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: ревматоїдний синдром.

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

З боку сечовидільної системи: утруднене сечовипускання, затримка сечі; нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит.

Шлунково-кишкові розлади: нудота, блювання, сухість у роті, відчуття дискомфорту в ділянці живота, анорексія, запор, метеоризм, гострий панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит, підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ), білірубінемія, білірубінурія, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо в осіб із хронічними захворюваннями печінки або в осіб, що зловживають алкоголем), фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу печінки (особливо у віці від 35 років).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

Ендокринні розлади: синдром Кушинга.

Порушення обміну речовин, метаболізму: гіперглікемія, метаболічний ацидоз, дефіцит піридоксину, що впливає на перетворення триптофану в нікотинову кислоту, пелагра.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія у чоловіків, менорагії у жінок.

Загальні розлади: нездужання, слабкість, підвищення температури тіла; «синдром відміни», що включає головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність.

Зазвичай побічні ефекти проходять при зменшенні дози або при тимчасовій перерві у застосуванні лікарського засобу.

Можливий розвиток алергічних реакцій (можливо уповільнених) через вміст метилпарабену та пропілпарабену.

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 повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Розкритий флакон зберігати не більше 30 діб. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 200 мл у флаконах.

По 200 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону.

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.