

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ІЗОНІАЗИД (ISONIAZID)

Загальна характеристика:

міжнародна і хімічна назви: isoniazid; піридин-4-карбогідрозид;

основні фізико-хімічні властивості: прозора з легким жовтуватим відтінком солодка на смак рідина з фруктовим запахом;

склад: 1 мл сиропу містить 20 мг ізоніазиду;

допоміжні речовини: сорбіт, натрію сахарин, ніпагін, ніпазол, ароматизатор харчовий, вода очищена.

Форма випуску. Сироп.

Фармакотерапевтична група. Протитуберкульозні засоби. Код АТС 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 (TC_{max}) – 1 - 2 год, 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 цереброспинальну, плевральну, асцитичну; високі концентрації створюються в легеневій тканині, нирках, печінці, м'язах, слині і мокротинні. Проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко.

Піддається метаболізму в печінці шляхом ацетилювання з утворенням неактивних продуктів. У печінці ацетилюється N-ацетилтрансферазою з утворенням N-ацетилізоніазиду, що потім перетворюється на ізонікотинову кислоту і моноацетилгідрозин, 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 год; для «повільних» – 2,5 год. При нирковій недостатності період напіввиведення може зростати до 6,7 год. Період напіввиведення у дітей віком від 1,5 до 15 років – 2,3 - 4,9 год, а у немовлят – 7,8 - 19,8 год (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 год (прийом внутрішньо 600 мг) і 5,1 год (900 мг). При повторних призначеннях період напіввиведення скорочується до 2 - 3 год.

Виводиться в основному нирками: протягом 24 год 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; 5 год гемодіаліз дозволяє видалити з крові до 73% препарату.

Показання для застосування. Туберкульоз (будь-якої локалізації, у дорослих і дітей, лікування і

Загальна характеристика: Сторінка 2 з 3. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України (профілактика, у складі комбінованої терапії).

Спосіб застосування та дози. Внутрішньо, після їжі, по 600 - 900 мг на добу в 1 - 3 прийоми, максимальна разова доза – 600 мг, добова – 900 мг; дітям – по 5 - 15 мг на кг маси тіла на добу, кратність прийому – 1 - 2 рази на добу, максимальна доза – 500 мг на добу. Курс лікування залежить від ефективності терапії і переносимості препарату, і становить в середньому 2 - 6 місяців.

З метою профілактики – по 5 - 10 мг на кг маси тіла на добу в 2 прийоми протягом 2 - 3 місяців.

У період вагітності і при тяжкій формі легенево-серцевої недостатності, вираженому атеросклерозі, ішемічній хворобі серця й артеріальній гіпертензії не слід призначати в дозах більше 10 мг на кг маси тіла.

Побічна дія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, рідко – надзвичайна стомлюваність або слабкість, роздратованість, ейфорія, безсоння, парестезії, оніміння кінцівок, периферична нейропатія, неврит зорового нерва, поліневрит, психози, зміна настрою, депресія.

У хворих на епілепсію напади можуть бути частішими.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, стенокардія, підвищення артеріального тиску.

З боку травної системи: нудота, блювання, гастралгія, токсичний гепатит.

Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіж, гіпертермія, артралгія.

Інші: дуже рідко – гінекомастія, менорагія, схильність до кровотеч і крововиливів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату; медикаментозний гепатит і печінкова недостатність (на фоні попереднього лікування); захворювання печінки у стадії загострення.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, дизартрія, млявість, дезорієнтація, гіперрефлексія, периферична полінейропатія, порушення функції печінки, метаболічний ацидоз, гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія, судоми (через 1 - 3 год після застосування препарату), кома.

Лікування: периферична полінейропатія (вітаміни В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютамінова кислота, нікотинамід, масаж, фізіотерапевтичні процедури); судоми (внутрішньом'язово вітамін В₆ – 200 - 250 мг, внутрішньовенно 40% розчин декстрози – 20 мл, внутрішньом'язово 25% розчин магнію сульфату – 10 мл, діазепам); порушення функції печінки (метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін В₁₂).

Особливості застосування. Для уповільнення розвитку мікробної стійкості призначають разом з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами.

У зв'язку з різною швидкістю метаболізму перед застосуванням ізоніазиду доцільно визначити швидкість його інактивації (за динамікою вмісту в крові і сечі). При швидкій інактивації ізоніазид застосовують у вищих дозах.

При ризику розвитку периферичного невриту (пацієнтам старше 65 років, хворим на цукровий діабет, вагітним жінкам, хворим із хронічною нирковою недостатністю, хворим на алкоголізм, при порушенні харчування, супутній протисудомній терапії) рекомендується призначення 10 - 25 мг на добу піридоксину.

Під час лікування варто уникати вживання сиру (особливо швейцарського або чеширського), риби (особливо тунця, сардинели, скіпджека), оскільки при одночасному вживанні їх з ізоніазидом можливе виникнення реакцій (гіперемія шкіри, свербіж, відчуття жару або холоду, відчуття серцебиття, підвищене потовиділення, озноб, головний біль, запаморочення), пов'язаних із пригніченням активності MAO і діаміноксидази і, що призводять до порушення метаболізму тираміну і гістаміну,

Загальна характеристика: Сторінка 3 з 3. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України котрі містяться в рибі й сири.

Варто мати на увазі, що ізоніазид може спричинити гіперглікемію з вторинною глюкозурією; тести з відновленням Cu^{2+} можуть бути хибнопозитивними, а на ферментні тести на глюкозу препарат не впливає.

Лабораторні показники – аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспарагінамінотрансфераза (АСТ), концентрація білірубину в сироватці крові можуть транзиторно підвищуватися без клінічних проявів.

З появою ознак токсичного гепатиту препарат відмінюють.

З обережністю призначають хворим на алкоголізм, з печінковою/нирковою недостатністю, з декомпенсованими захворюваннями серцево-судинної системи (хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія), гіпотиреозом.

Вагітність і лактація.

У період вагітності препарат призначають у дозі не вище 10 мг/кг.

Застосування препарату в періоди вагітності і лактації можливо тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При комбінуванні з парацетамолом зростає гепато- і нефротоксичність; ізоніазид індукує систему цитохрому P_{450} , внаслідок чого зростає метаболізм парацетамолу до токсичних продуктів.

Етанол підвищує гепатотоксичність ізоніазиду і прискорює його метаболізм.

Знижує метаболізм теофіліну, що може призвести до підвищення його концентрації у крові.

Знижує метаболічні перетворення і підвищує концентрацію в крові алфентанілу.

Циклосерин і дисульфірам підсилюють несприятливі центральні ефекти ізоніазиду.

Підвищує гепатотоксичність рифампіцину.

Поєднання з піридоксином знижує небезпеку розвитку периферичних невритів.

З обережністю варто комбінувати з потенційно нейро-, гепато- і нефротоксичними лікарськими засобами через небезпеку посилення побічної дії.

Підсилює дію похідних кумарину та ідандину бензодіазепінів, карбамазепіну, теофіліну, оскільки знижує їх метаболізм за рахунок активації системи цитохрому P_{450} .

Глюкокортикостероїди прискорюють метаболізм у печінці і знижують активні концентрації у крові.

Пригнічує метаболізм фенітоїну, що призводить до підвищення його концентрації у крові і посилення токсичного ефекту (може знадобитися корекція режиму дозування фенітоїну, особливо у хворих з повільним ацетилюванням ізоніазиду).

Антацидні лікарські засоби (особливо Al^{3+} місткі) уповільнюють всмоктування і знижують концентрацію ізоніазиду в крові (антациди варто приймати не раніше, як через 1 год після прийому ізоніазиду).

При одночасному застосуванні з енфлураном ізоніазид може збільшувати утворення неорганічного фтористого метаболіту, що має нефротоксичну дію.

Знижує концентрацію кетоконазолу в крові.

Умови і терміни зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від прямих сонячних променів місці при температурі до 30°C . Заморожування не допускається. Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 100, по 200 і по 500 мл у пластикових або скляних флаконах.

Виробник. ТОВ "Юрія-Фарм".

Адреса. 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.