

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
*13.09.2020 № 856*  
**Реєстраційне посвідчення**  
*№ UA/3624/01/01*  
*UA/3624/01/02*

**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 рискою.

**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, туберкулостатична 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;

*Сей*  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

- як монотерапія – для лікування латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

### **Противопоказання.**

- 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, цiproфлораксацин), 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 *кетоназолом* – можливе зменшення рівня кетоназолу 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 етосуксимиду (підвищення концентрації у плазмі крові та ризик токсичності);

з *ізофлураном* – підвищений ризик гепатотоксичності;

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

із зальцитабіном – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів кліренс ізоніазиду подвоюється, тому треба контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування;  
з вітаміном *B<sub>6</sub>* і глутаміною 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 (МАО) – 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 кислотопрігнічувальні 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 розвинутися 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, 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.

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.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

5-30 хвилин. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу). При судамах слід застосовувати діазепам, розчин магнію сульфату, вітамін В<sub>6</sub>, при порушенні функції печінки – метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін В<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 ексфолюативний 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.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє

**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.

**Дата останнього перегляду.** 13.04.2020

*[Handwritten signatures]*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Менеджер*