

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ИЗОНИАЗИД
(ISONIAZID)

Общая характеристика:

международное и химическое название: isoniazid; пиридин-4-карбогидразид;

основные физико-химические свойства: прозрачная, с легким желтоватым оттенком сладкая на вкус жидкость с фруктовым запахом;

состав: 1 мл сиропа содержит 20 мг изониазида;

вспомогательные вещества: сорбит, натрия сахарин, нипагин, нипазол, ароматизатор пищевой, вода очищенная.

Форма выпуска. Сироп.

Фармакотерапевтическая группа. Противотуберкулезные средства. Код АТС J04A C01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Изониазид – противотуберкулезное средство; действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий. Особенно активен в отношении быстроразмножающихся микроорганизмов (в том числе расположенных внутриклеточно).

Фармакокинетика. Изониазид быстро и полностью абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект «первого прохождения» через печень. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) – 1 - 2 ч, максимальная концентрация (C_{max}) после приема внутрь однократной дозы 300 мг – 3 - 7 мкг/мл. Связь с белками незначительная - до 10%. Объем распределения - 0,57 - 0,76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома P₄₅₀ при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с медленным ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является ингибитором ферментной системы CYP_{2C9} CYP_{2E1} в печени. Период полувыведения для «быстрых ацетилираторов» - 0,5 - 1,6 ч; для «медленных» - 2,5 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрасти до 6,7 ч. Период полувыведения у детей в возрасте от 1,5 до 15 лет – 2,3 - 4,9 ч, а у новорожденных – 7,8 - 19,8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель периода полувыведения значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение периода полувыведения составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5,1 ч (900 мг). При повторных назначениях период полувыведения укорачивается до 2 - 3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75 - 95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов - N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у «быстрых ацетилираторов» содержание N-ацетилизониазида составляет 93%, а у

«медленных» - не более 63%. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Показания к применению. Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Способ применения и доза. Внутрь, после еды, по 600 - 900 мг в сутки в 1 - 3 приема, максимальная разовая доза - 600 мг, суточная - 900 мг; детям - по 5 - 15 мг на кг массы тела в сутки, кратность приема - 1 - 2 раза в сутки, максимальная доза - 500 мг в сутки. Курс лечения зависит от эффективности терапии и переносимости препарата, и составляет в среднем 2-6 месяцев.

С целью профилактики - по 5 - 10 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема в течение 2-3 месяцев. В период беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг на кг массы тела.

Побочное действие.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко - необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия.

У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, стенокардия, повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату; лекарственный гепатит и печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения); заболевания печени в стадии обострения.

Передозировка.

Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полинейропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1 - 3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полинейропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (внутримышечно витамин В₆ - 200 - 250 мг, внутривенно 40% раствор декстрозы - 20 мл, внутримышечно 25% раствор магния сульфата - 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Особенности применения. Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными лекарственными средствами.

В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамики содержания в крови и моче). При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах.

При риске развития периферического неврита (пациентам старше 65 лет, больным сахарным

диабетом, беременным женщинам, больным с хронической почечной недостаточностью, больным алкоголизмом, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10 - 25 мг в сутки пиридоксина.

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скипджека), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, ощущение сердцебиения, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности MAO и диаминооксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением Cu^{2+} могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Лабораторные показатели - аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ), концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений.

При появлении признаков токсического гепатита препарат отменяют.

С осторожностью назначают больным алкоголизмом, с печеночной/почечной недостаточностью, с декомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия), гипотиреозом.

Беременность и лактация.

В период беременности препарат назначают в дозе не выше 10 мг/кг.

Применение препарата в периоды беременности и лактации возможно только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома P_{450} , в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови.

Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Повышает гепатотоксичность рифампицина.

Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными лекарственными средствами из-за опасности усиления побочного действия.

Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома P_{450} .

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацелированием изониазида).

Антацидные лекарственные средства (особенно Al^{3+} содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксическим действием.

Снижает концентрацию кетоконазола в крови.

Условия и срок хранения. Хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, месте при температуре до 30°C. Замораживание не допускается. Срок годности - 2 года.

Условия отпуска. По рецепту.

Упаковка. По 100, 200 и 500 мл в пластиковых или стеклянных флаконах.

Производитель. ООО "Юрия-Фарм".

Адрес. 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10.