

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ізоніазид таблетки по 100 мг*

UA/18877/01/01
big 21.09.2021

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 100 мг ізоніазиду.

Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Білі до майже білих, плоскі, круглі, зі скошеним краєм, таблетки без покриття з рискою з одного боку.

Таблетку можна розділити на рівні половини.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.

4.1 Терапевтичні показання

Ізоніазид таблетки по 100 мг показаний для лікування туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.

Для прийняття рішення щодо доцільності терапії Ізоніазид таблетками по 100 мг слід розглядати найновіші офіційні настанови щодо лікування туберкульозу (наприклад, рекомендації ВООЗ: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).

4.2 Спосіб застосування та дози

Оральне застосування.

Ізоніазид таблетки по 100 мг бажано ковтати цілими, запиваючи водою або іншою рідиною.

Таблетки слід приймати натще (принаймні за годину до їжі або через дві години після).

АКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Для лікування активного туберкульозу ізоніазид завжди слід застосовувати у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами

Добовий режим: для дітей 10 мг /кг /добу (у діапазоні від 10 до 15 мг /кг маси тіла /добу), для дорослих 5 мг (діапазон 4-6 мг /кг маси тіла /добу)

Кількість таблеток ізоніазиду 100 мг відповідно до вагових діапазонів у вигляді одноразової добової дози

Ваговий діапазон (кг)	Рекомендована доза (мг)	Кількість таблеток на день
3.5 до < 7	50	½
7 до < 10	100	1
10 до < 15	150	1½
15 до < 20	200	2
20 до < 30	250	2½

* Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність, що покладена на національний орган з регулювання лікарських засобів (NMRA). У даному WHOPAR власна назва наводиться лише як приклад.



У дорослих із вагою 30-45 кг добова доза становить 200 мг ізоніазиду у вигляді одноразової дози.

У пацієнтів з вагою > 45 кг добова доза становить 300 мг у вигляді одноразової дози.

Ізоніазид таблетки по 100 мг не призначений для щоденної терапії у дітей із вагою менше 3,5 кг, оскільки неможливо зробити відповідні корекції дози.

Ізоніазид таблетки по 300 мг не призначений для щоденної терапії пацієнтам із вагою менше 45 кг, оскільки неможливо зробити відповідні корекції дози.

Тривалість терапії залежить від діагностичної категорії, а також від комбінації препаратів, що застосовуються разом із ізоніазидом. Слід ознайомитися з офіційними національними та /або міжнародними настановами (наприклад, Керівництво ВООЗ, доступне за посиланням http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).

ЛАТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ (монотерапія)

Дорослі:

300 мг /добу протягом щонайменше 6 місяців

Діти:

10 мг /кг маси тіла /добу (максимум 300 мг /добу) принаймні 6 місяців

Ваговий діапазон (кг)	Кількість таблеток Ізоніазиду по 100 мг (загальна доза 10 мг /кг маси тіла /добу)	Введена доза (мг)
<5	½ таблетки	50
5.1–9.9	1 таблетка	100
10–13.9	1½ таблетки	150
14–19.9	2 таблетки	200
20–24.9	2½ таблетки	250
>25	3 таблетки або 1 таблетка 300 мг	300

Таблетки ізоніазиду по 300 мг не підходять для дітей із вагою менше 25 кг за цим показанням, оскільки неможливо зробити відповідні корекції дози. У цих випадках слід використовувати таблетки з меншою дозою ізоніазиду.

У разі пропуску дози цю дозу слід прийняти якомога швидше, якщо наступна звичайна доза не призначена протягом 6 годин. В іншому випадку пропущену дозу слід пропустити.

Окремі популяції

Порушення функції нирок:

Зазвичай не рекомендується коригувати дозу у пацієнтів з нирковою недостатністю. Однак слід ретельно відстежувати ознаки токсичності ізоніазиду, у вигляді периферичної нейропатії. У осіб з повільним типом ацетилювання із серйозною нирковою недостатністю (CrCl <25 мл /хв) або у пацієнтів, що мають ознаки токсичності ізоніазиду, можна розглядати зменшення дози до 2/3 від нормальної добової дози (див. розділи 4.4 та 5.2).

Порушення функції печінки:



Обмежені дані свідчать про те, що фармакокінетика ізоніазиду у пацієнтів із порушеннями функції печінки змінюється. Тому у пацієнтів з печінковою недостатністю слід уважно спостерігати за ознаками токсичності ізоніазиду (див. Розділ 4.4).

4.3 Протипоказання

Ізоніазид протипоказаний пацієнтам із

- підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин,
- гострими захворюваннями печінки будь-якої етіології
- медикаментозною хворобою печінки
- попереднім пошкодженням печінки, що пов'язане із ізоніазидом, або
- мали попередні важкі побічні реакції на ізоніазид, такі як медикаментозна лихоманка, озноб або артрит.

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи

Повідомлялося про тяжкий, іноді летальний гепатит, пов'язаний із терапією ізоніазидом. Більшість випадків виникає протягом перших трьох місяців терапії, але гепатотоксичність може розвиватися і після більш тривалої терапії. Потрібне ретельне щомісячне спостереження та огляд.

Пацієнтам слід негайно повідомляти про ознаки або симптоми, що є супутніми пошкодженню печінки або іншим несприятливим ефектам. Сюди входить будь-що з перерахованого: незрозуміла анорексія, нудота, блювота, темна сеча, жовтяниця, висип, стійка парестезія рук і ніг, стійка втома, слабкість тривалістю більше 3 днів та /або болючість живота, особливо правого верхнього квадранта. Якщо з'являються ці симптоми або виявляються ознаки, що свідчать про пошкодження печінки, слід негайно припинити застосування ізоніазиду, оскільки, як повідомляється, подальше використання препарату в цих випадках спричиняє більш тяжке пошкодження печінки.

До груп пацієнтів, які особливо схильні до розвитку гепатиту, належать

- вік > 35 років
- щоденні споживачі алкоголю (пацієнтам слід наполегливо рекомендувати обмежити прийом алкогольних напоїв, див. розділ 4.5)
- пацієнти з активними хронічними захворюваннями печінки та
- споживачі ін'єкційних наркотиків.

Додатково до щомісячного спостереження за симптомами необхідно вимірювати печінкові ферменти (зокрема АСТ та АЛТ) у цих пацієнтів до початку терапії ізоніазидом та періодично протягом усього періоду лікування.

Крім того, слід уважно спостерігати за такими пацієнтами:

- пацієнти з одночасним вживанням будь-яких хронічно призначених ліків (див. розділ 4.5)
- наявність периферичної нейропатії або станів, схильних до нейропатії
- вагітні пацієнтки та
- ВІЛ-інфіковані пацієнти.

Підвищення рівня показників функції печінки поширені під час терапії таблетками Ізоніазиду. Ці зміни показників функціонування печінки зазвичай незначні або помірні і зазвичай нормалізуються спонтанно протягом трьох місяців, навіть за умови продовження терапії.

Якщо відхилення показників функції печінки перевищують у три-п'ять разів верхню межу норми, слід настійно розглянути питання про припинення прийому таблеток ізоніазиду.

Периферична нейропатія є найпоширенішим токсичним ефектом ізоніазиду (див. розділ 4.8). Частота залежить від дози та таких сприятливих станів, як гіпотрофія, порушення



функції нирок, алкоголізм або діабет. Одночасне введення піридоксину значною мірою знижує ризик розвитку нейропатії. Отже, піридоксин слід застосовувати регулярно у дозах 10 мг на день.

Перехресна чутливість: Пацієнти, які мають гіперчутливість до етіонаміду, ізоніазиду, ніацину (нікотинової кислоти) або інших хімічно пов'язаних ліків, також можуть бути гіперчутливими до таблеток ізоніазиду.

Ізоніазид слід з обережністю застосовувати пацієнтам із попередніми наявними проявами судом, психозом в анамнезі або порушеннями роботи печінки.

Цукровий діабет: За пацієнтами з діабетом слід ретельно спостерігати, оскільки ізоніазид може впливати на контроль рівня глюкози в крові.

Ниркова недостатність: Пацієнти з нирковою недостатністю, особливо з повільним типом ацетилювання (див. розділи 4.2 та 5.2), можуть мати підвищений ризик побічних ефектів ізоніазиду, таких як периферична нейропатія, і їх стан слід відповідно контролювати. Як і іншим пацієнтам, слід призначати адекватні добавки з піридоксином (див. вище), щоб уникнути нейротоксичності.

Допоміжні речовини: Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить гідрогенізовану касторову олію, яка може спричинити розлад шлунку та діарею.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

In vitro ізоніазид діє як інгібітор CYP2C19 та CYP3A4. Таким чином, це може збільшити вплив препаратів, які в основному виводяться будь-яким із цих шляхів. Наступний перелік взаємодій не слід вважати вичерпним, але тільки як представник класів лікарських засобів, де слід дотримуватися обережності.

Протисудомні засоби

Фенітоїн, карбамазепін, вальпроат: ізоніазид знижує видимий кліренс цих препаратів, а отже, потенціює ефекти даних препаратів. Плазмові концентрації протисудомних препаратів слід визначати до і після початку терапії ізоніазидом; слід уважно спостерігати за пацієнтом щодо наявності ознак та симптомів токсичності, і дозу протисудомного препарату відповідно коригувати.

Одночасний прийом фенітоїну або карбамазепіну може збільшити гепатотоксичність ізоніазиду.

Седативні засоби

Бензодіазепіни (наприклад, діазепам, флуразепам, триазолам, мідазолам): ізоніазид може знижувати печінковий метаболізм бензодіазепінів, що призводить до підвищення концентрації бензодіазепінів в плазмі. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами на наявність ознак токсичності бензодіазепінів, і їхню дозу коригувати відповідно.

Фенобарбітал: одночасне застосування із ізоніазидом може призвести до посилення гепатотоксичності.

Нейролептики

Хлорпромазин: одночасне застосування із ізоніазидом може погіршити метаболізм ізоніазиду. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів щодо токсичності ізоніазиду.

Галоперидол: Одночасне застосування із ізоніазидом може підвищити рівень галоперидолу в плазмі крові. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо токсичності галоперидолу та відповідно коригувати дозу галоперидолу.



Антикоагулянти

Похідні кумарину або індандіону (наприклад, варфарин): одночасне застосування з ізоніазидом може пригнічувати ферментативний метаболізм антикоагулянтів, що призводить до підвищення концентрації в плазмі крові з підвищеним ризиком кровотечі. Отже, слід ретельно контролювати міжнародне нормалізоване відношення.

Наркотичні засоби

Альфентаніл: хронічне до-/післяопераційне застосування ізоніазиду може зменшити плазмовий кліренс та подовжити тривалість дії альфентанілу. Дозу альфентанілу, можливо, доведеться відповідним чином відкоригувати.

Енфлуран: Ізоніазид може збільшувати утворення потенційно нефротоксичного неорганічного фтористого метаболіту енфлурану при одночасному застосуванні.

Інші

Теофілін: Одночасне застосування із ізоніазидом може знизити метаболізм теофіліну, збільшуючи тим самим його рівні в плазмі. Тому слід контролювати рівень теофіліну у плазмі крові.

Прокаїнамід: Одночасне застосування із ізоніазидом може збільшити концентрацію ізоніазиду в плазмі крові. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів щодо токсичності ізоніазиду.

Кортикостероїди (наприклад, преднізолон): В одному дослідженні одночасне застосування із ізоніазидом зменшувало вплив ізоніазиду на 22-30%. У осіб з швидким типом ацетилювання може знадобитися коригування дози ізоніазиду.

Ацетамінофен, парацетамол: одночасне застосування з ізоніазидом може збільшити гепатотоксичність.

Гідроксид алюмінію погіршує всмоктування ізоніазиду. Під час терапії таблетками ізоніазиду слід застосовувати антацидні засоби, які не містять гідроксиду алюмінію.

Дисульфірам: одночасне застосування із ізоніазидом може призвести до збільшення частоти побічних ефектів для центральної нервової системи. Може знадобитися зменшена доза або припинення прийому дисульфіраму.

Гепатотоксичні ліки: одночасне застосування ізоніазиду з іншими гепатотоксичними препаратами може посилити гепатотоксичність, цього слід уникати.

Нейротоксичні ліки: одночасне застосування ізоніазиду з іншими нейротоксичними ліками може призвести до адитивної нейротоксичності, тому його слід уникати.

Взаємодія з їжею та напоями

Алкоголь: одночасний щоденний прийом алкоголю може призвести до збільшення частоти проявів гепатотоксичності, спричиненої ізоніазидом. Слід уважно спостерігати за пацієнтами на наявність ознак гепатотоксичності та настійно рекомендувати обмежити прийом алкогольних напоїв (див. розділ 4.4).

Сир та риба (їжа, багата гістаміном або тираміном): одночасний прийом із ізоніазидом може призвести до інгібування моно-/діаміноксидаз ізоніазидом, перешкоджаючи метаболізму гістаміну та тираміну. Клінічно це може призвести до почервоніння або свербіння шкіри, таких явищ як припливи, відчуття серцебиття, пітливості, ознобу або відчуття липкої шкіри, головного болю або запаморочення.

Вплив на лабораторні дослідження

Ізоніазид може спричинити хибно-позитивну відповідь при проведенні глюкозуричного тесту з мідним купоросом; не впливає на ферментативні тести на глюкозу.

4.6 Вагітність та лактація

Вагітність:

Не повідомлялося про побічні ефекти ізоніазиду на плід. Однак ізоніазид слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли користь перевищує потенційний ризик.



Лактація:

Ізоніазид виводиться з грудним молоком годуючих матерів. Не повідомлялось про несприятливі ефекти у дітей. Концентрації в грудному молоці настільки низькі, що не можна покладатися на грудне вигодовування для адекватної профілактики туберкульозу або лікування немовлят, яких годують груддю.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами:

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів, особливо потенційної нейротоксичності.

4.8 Побічні реакції

Найважливішими несприятливими ефектами ізоніазиду є периферична та центральна нейротоксичність, а також тяжкий, іноді летальний гепатит.

Побічні реакції, що розглядаються як пов'язані з лікуванням, наведені нижче за системами організму, класами органів та частотою. Оцінка частоти часто не базується на рандомізованих контрольованих дослідженнях адекватного розміру, але опирається на опублікованих літературних даних, отриманих переважно під час використання після затвердження. Часто дані про частоту не можна навести. За частотою побічні реакції поділяються на дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), «невідомо».

Розлади нервової системи:

Дуже поширені: периферична нейропатія, якій зазвичай передують парестезії стоп і кистей. Частота залежить від дози та таких сприятливих станів, як недоїдання, алкоголізм або діабет. Про неї повідомлялося у 3,5–17% пацієнтів, які отримували ізоніазид. Одночасне введення піридоксину значною мірою знижує цей ризик (див. Розділ 4.4).

Нечасті: судоми, токсична енцефалопатія

Невідомо: запаморочення, головний біль, тремор, запаморочення, гіперрефлексія.

Психіатричні розлади

Нечасті: порушення пам'яті, токсичний психоз

Невідомо: сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

Шлунково-кишкові розлади:

Невідомо: нудота, блювота, анорексія, сухість у роті, метеоризм, біль у животі, запор.

Гепатобілярні порушення:

Дуже поширені: транзиторне збільшення рівня сироваткових трансаміназ.

Нечасті: гепатит.

Розлади нирок і сечовиділення

Невідомо: затримка сечі, нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит

Метаболізм і порушення харчування:

Невідомо: гіперглікемія, метаболічний ацидоз, пелагра.

Загальні розлади



Невідомо: алергічні реакції зі шкірними проявами (екзантема, еритема, мультиформна еритема), свербіж, лихоманка, лейкопенія, анафілаксія, алергічний пневмоніт, нейтропенія, еозинофілія, синдром Стівенса-Джонсона, васкуліт, лімфаденопатія, ревматичний синдром, вовчаковоподібний синдром.

Розлади крові та лімфатичної системи:

Невідомо: анемія (гемолітична, сидеробластична або апластична), тромбоцитопенія, лейкопенія (алергічна), нейтропенія з еозинофілією, агранулоцитоз.

Порушення з боку дихання, грудної клітки та середостіння:

Невідомо: пневмоніт (алергічний).

Розлади опорно-рухового апарату:

Невідомо: артрит.

З боку очей:

Невідомо: атрофія зорового нерва або неврит.

Для отримання рекомендацій щодо лікування побічних ефектів, пов'язаних з протитуберкульозною терапією, слід звертатися до офіційних національних та / або міжнародних рекомендацій (наприклад, Настанова ВООЗ, доступна за посиланням http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)

4.9 Передозування

Симптоми:

анорексія, нудота, блювота, шлунково-кишкові розлади, лихоманка, головний біль, запаморочення, нечітка мова, галюцинації та / або порушення зору виникають протягом від 30 хвилин до 3 годин після прийому. При значному передозуванні ізоніазиду (≥ 80 мг/кг маси тіла) слід очікувати респіраторний дистрес-синдром та пригнічення центральної нервової системи, що швидко прогресує від ступору до глибокої коми, поряд із важкими судомами. Типовим результатом лабораторних досліджень є серйозний метаболічний ацидоз, кетонурія і гіперглікемія.

Лікування:

викликання блювання, промивання шлунка і застосування активованого вугілля може мати значення лише протягом декількох годин після передозування. Згодом піридоксин (внутрішньовенно грам на грам основи, еквівалентно дозі ізоніазиду; якщо остання доза невідома, то початковою дозою слід вважати 5 г у дорослих або 80 мг/кг маси тіла у дітей), внутрішньовенне введення діазепаму (у разі виникнення судом піридоксин не діє) та можливе проведення гемодіалізу. Подальше лікування повинно передбачати особливу увагу до моніторингу/підтримки вентиляції легень та корекції метаболічного ацидозу. Специфічного антидоту немає.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Протитуберкульозні засоби.
Код АТХ J04A C01.

Механізм дії

Ізоніазид має високу активність щодо *Mycobacterium tuberculosis*. Чинить бактерицидну дію *in vitro* та *in vivo* проти мікобактерій. Механізм його дії пов'язаний із пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки



мікобактерій. Стійкість до ізоніазиду виникає швидко, якщо його застосовують як монопрепарат у лікуванні клінічних захворювань, спричинених мікобактеріями.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція:

Після перорального прийому ізоніазид швидко всмоктується з біодоступністю $\geq 80\%$, а пікові концентрації в сироватці досягаються через 1-2 години. Швидкість та ступінь всмоктування зменшуються при застосуванні ізоніазиду під час їжі. Ізоніазид зазнає помітного досистемного (першого проходження) метаболізму в стінці тонкої кишки та печінки.

Після прийому разової дози ізоніазиду у дозі 300 мг у здорових добровольців середнє значення (\pm SD) ізоніазиду C_{max} становило 7,9 мкг / мл (\pm 2,42), а відповідне значення AUC становило 32,1 мкг / год (\pm 13,2). Середнє значення (\pm SD) t_{max} ізоніазиду становило 0,72 (\pm 0,42) години.

Розподіл:

Ізоніазид розподіляється в організмі з видимим об'ємом розподілу в об'ємі від 0,57 до 0,76 л / кг. Зв'язок з білками дуже низький (0-10%).

Метаболізм:

Ізоніазид підлягає екстенсивному обміну, який відбувається в клітинах слизової оболонки тонкої кишки та в печінці. Спочатку ізоніазид інактивується шляхом ацетилювання. Згодом ацетил-ізоніазид далі гідролізується. Ацетилювання ізоніазиду залежить від генетично обумовленої швидкості метаболізму у окремих пацієнтів, яких називають швидкими або повільними ацетиляторами (це пов'язано з генетичним поліморфізмом метаболізуючого ферменту N-ацетилтрансферази). Різні етнічні групи містять різні пропорції фенотипів ацетиляторів. Статус ацетилятора є основним фактором, що визначає вплив ізоніазиду при певній дозі. У рекомендованих дозах експозиція у швидких ацетиляторів приблизно вдвічі менша, ніж у повільних ацетиляторів.

Виведення:

До 95% прийнятого ізоніазиду виводиться із сечею протягом 24 годин, головним чином у вигляді неактивних метаболітів. Менше 10% дози виводиться з калом. Основними продуктами, що виводяться із сечею є N-ацетилізоніазид та ізонікотинова кислота.

Фармакокінетика у окремих популяціях

Порушення функції нирок: Дані щодо фармакокінетики ізоніазиду та його метаболітів у пацієнтів з нирковою недостатністю є недостатніми. Однак період напіввиведення ізоніазиду триває довше, а експозиція збільшується у повільних ацетиляторів. Вплив (неактивних) метаболітів ізоніазиду, ймовірно, буде збільшено як у швидких, так і у повільних ацетиляторів.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не показали особливої небезпеки для людей у рекомендованих дозах на основі традиційних досліджень безпеки з фармакології, токсичності при повторній дозі, генотоксичності, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин



Кремнію діоксид колоїдний, касторова олія гідрогенізована, лактози моногідрат та мікрокристалічна целюлоза.

6.2 Несумісність.

Не описано.

6.3 Термін придатності.

36 місяців для блістерів, Алю-ПВХ/ЕВОН/ Аклар

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° С. Зберігати в закритій упаковці, захищеній від світла.

6.5 Упаковка

Таблетки пакуються у блістери Алю-ПВХ/ЕВОН/ Аклар.
Розміри упаковки: таблетки №28x24 та №10x10

6.6 Особливі вимоги щодо утилізації

Немає особливих вимог

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Мікро Лабс Лімітед
№ 31, Рейс Корс Роуд
Бангалор 560 001
Карнатака
Індія
Тел.: 00-91-80-2237 0451-54
Факс: 00-91-80-2237 0463
Email: exp@microlabs.in

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ173

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

1 листопада 2010 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Березень 2011
Розділ 6 оновлено: лютий 2018
Розділ 6 і 7 оновлено: лютий 2020

Список літератури:

Dollery ed. Therapeutic Drugs, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999
WHO, Geneva, 2003: Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes

ATS, CDC, and IDSA, Treatment of Tuberculosis, MMWR 2003; 52
Thompson: Micromedex, Drugdex 2007, Isoniazid (systemic)
Fachinformation Isozid Tabletten (Fatol Arzneimittel GmbH), June 2001



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isoniazid 100 mg Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains isoniazid 100 mg

For a full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off white, flat, circular, beveled edge, uncoated tablets with break-line on one surface.
The tablet can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Isoniazid Tablets is indicated for the treatment of tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

The most recent official guidelines on the treatment of tuberculosis (e.g. WHO guideline: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be taken into consideration for deciding on the appropriateness of therapy with Isoniazid Tablets.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Isoniazid 100 mg Tablets should be swallowed whole with water or another drink.
The tablets should be taken on an empty stomach (at least one hour prior to or two hours after a meal).

ACTIVE TUBERCULOSIS

For the treatment of active tuberculosis isoniazid must always be used in combination with other antituberculosis drugs

Daily therapy: In children 10mg/kg/day (range 10 to 15 mg/kg body weight/day), in adults 5 mg (range 4-6 mg/kg body weight/day)

Number of Isoniazid 100 mg tablets by weight band to be taken once daily

Weight band (kg)	Recommended dose (mg)	Number of tablets per day
3.5 to < 7	50	½
7 to < 10	100	1
10 to < 15	150	1½
15 to < 20	200	2
20 to < 30	250	2½

* Trade names are not prequalified by WHO. This is under local DRA responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

In adults weighing 30-45 kg the daily dose is 200 mg isoniazid, administered as a single dose.

In patients weighing >45 kg the daily dose is 300 mg, administered as a single dose.

Isoniazid 100 mg Tablets is not indicated for daily therapy of children weighing <3.5 kg, as appropriate dose adjustments cannot be made.

Isoniazid 300 mg Tablets is not indicated for daily therapy of patients weighing < 45 kg, as appropriate dose adjustments cannot be made.

The duration of therapy is dependent on the diagnostic category, as well as the combination of drugs used together with isoniazid. Official national and/or international guidelines (e.g. WHO-Guideline, available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be consulted.

LATENT TUBERCULOSIS (monotherapy)

Adults:

300 mg/day for at least 6 months

Children:

10 mg/kg body weight/day (maximum 300 mg/day) for at least 6 months

Weight range (kg)	Number of Isoniazid 100 mg tablets to be administered per dose (total dose 10 mg/kg/day)	Dose given (mg)
<5	½ tablet	50
5.1-9.9	1 tablet	100
10-13.9	1½ tablets	150
14-19.9	2 tablets	200
20-24.9	2½ tablets	250
>25	3 tablets or one adult tablet	300

Isoniazid 300 mg Tablets is not suitable for children weighing less than 25 kg for this indication, as appropriate dose adjustments cannot be made. In these cases another formulation containing less isoniazid should be used.

In case of missing a dose, this dose should be taken as soon as possible, unless the next regular dose is scheduled within 6 hours. Otherwise the missed dose should be skipped.

Special populations

Renal impairment:

No dose adjustment in patients with renal impairment is generally recommended. However, patients should be closely monitored for signs of isoniazid toxicity, especially peripheral neuropathy. A dose reduction to 2/3 of the normal daily dose may be considered in slow acetylators with severe renal impairment (ClCr <25 ml/min) or in those with signs of isoniazid toxicity (see section 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment:

Limited data indicate that the pharmacokinetics of isoniazid are altered in patients with hepatic impairment. Therefore, patients with hepatic impairment should be closely observed for signs of isoniazid toxicity (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Isoniazid is contraindicated in patients with

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- acute liver disease of any etiology
- drug induced hepatic disease
- previous isoniazid-associated hepatic injury or
- previous severe adverse reactions to isoniazid such as drug fever, chills or arthritis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Severe and sometimes fatal hepatitis associated with isoniazid therapy has been reported. The majority of cases occurs within the first three months of therapy, but hepatotoxicity may also develop after a longer duration of treatment. Therefore, patients should be carefully monitored and interviewed at monthly intervals.

Patients should be instructed to immediately report signs or symptoms consistent with liver damage or other adverse effects. These include any of the following: unexplained anorexia, nausea, vomiting, dark urine, icterus, rash, persistent paraesthesias of the hands and feet, persistent fatigue, weakness of greater than 3 days duration and/or abdominal tenderness, especially of the right upper quadrant. If these symptoms appear or if signs suggestive of hepatic damage are detected, isoniazid should be discontinued promptly, since continued use of the drug in these cases has been reported to cause a more severe form of liver damage.

Patient groups especially at risk for developing hepatitis include

- age > 35 years
- daily users of alcohol (patients should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages, see section 4.5)
- patients with active chronic liver disease and
- injection drug users.

In addition to monthly symptom reviews hepatic enzymes (specifically AST and ALT) should be measured in these patients prior to starting isoniazid therapy and periodically throughout treatment.

Furthermore, the following patients should be carefully monitored:

- patients with concurrent use of any chronically administered medication (see section 4.5)
- existence of peripheral neuropathy or conditions predisposing to neuropathy
- pregnant patients and
- HIV infected patients.

Increased liver function tests are common during therapy with Isoniazid Tablets. These effects on liver function tests are usually mild to moderate, and will most commonly normalise spontaneously within three months, even in the presence of continued therapy.

If abnormalities of liver function exceed three to five times the upper limit of normal, discontinuation of Isoniazid Tablets should be strongly considered.

Peripheral neuropathy is the most common toxic effect of isoniazid (see section 4.8). The frequency depends on the dose and on predisposing conditions such as malnutrition, impaired renal function, alcoholism or diabetes. Concomitant pyridoxine administration largely reduces the risk of developing neuropathy. Therefore, pyridoxine should be co-administered routinely at doses of 10 mg per day.

Cross-sensitivity: Patients hypersensitive to ethionamide, pyrazinamide, niacin (nicotinic acid), or other chemically related medications may also be hypersensitive to this product.

Isoniazid should be used with caution in patients with pre-existing seizure disorders, a history of psychosis or hepatic impairment.

Diabetes Mellitus: Patients with diabetes should be carefully monitored, since blood glucose control may be affected by isoniazid.

Renal impairment: Patients with renal impairment, particularly those who are slow acetylators (see sections 4.2 and 5.2) may be at increased risk for isoniazid adverse effects such as peripheral neuropathy, and should be monitored accordingly. As in other patients, adequate supplementation with pyridoxine (see above) should be given to avoid neurotoxicity.

Excipients: Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. This medicinal product contains hydrogenated castor oil, which may cause stomach upset and diarrhoea.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro, isoniazid acts as an inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4. Thus it may increase exposure to drugs mainly eliminated through either of these pathways. The following list of interactions should not be considered exhaustive, but as representative of the classes of medicinal products where caution should be exercised.

Anticonvulsants

Phenytoin, carbamazepine, valproate: Isoniazid decreases the apparent clearance of these drugs, and therefore increases drug exposure. Plasma concentrations of the anticonvulsant should be determined prior to and after initiation of isoniazid therapy; the patient should be monitored closely for signs and symptoms of toxicity and the dose of the anticonvulsant should be adjusted accordingly. Concomitant intake of phenytoin or carbamazepine may increase the hepatotoxicity of isoniazid.

Sedatives

Benzodiazepines (e.g. diazepam, flurazepam, triazolam, midazolam): Isoniazid may decrease the hepatic metabolism of benzodiazepines, leading to increased benzodiazepine plasma concentrations. Patients should be carefully monitored for signs of benzodiazepine toxicity and the dose of the benzodiazepine should be adjusted accordingly.

Phenobarbital: Concomitant use with isoniazid may lead to increased hepatotoxicity.

Neuroleptics

Chlorpromazine: Concomitant use with isoniazid may impair the metabolism of isoniazid. Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Haloperidol: Concomitant use with isoniazid may increase plasma levels of haloperidol. Patients should be carefully monitored for haloperidol toxicity and the dose of haloperidol should be adjusted accordingly.

Anticoagulants

Coumarin- or indandione-derivates (e.g. warfarin): concomitant use with isoniazid may inhibit the enzymatic metabolism of the anticoagulants, leading to increased plasma concentrations with an increased risk of bleeding. Therefore, INR should be closely monitored.

Narcotics

Alfentanil: chronic pre-/perioperative use of isoniazid may decrease the plasma clearance and prolong the duration of action of alfentanil. The dose of alfentanil may need to be adjusted accordingly.

Enflurane: Isoniazid may increase the formation of the potentially nephrotoxic inorganic fluoride metabolite of enflurane when used concomitantly.

Others

Theophylline: Concomitant use with isoniazid may reduce the metabolism of theophylline, thereby increasing its plasma levels. Therefore, theophylline plasma levels should be monitored.

Procainamide: Concomitant use with isoniazid may increase the plasma concentrations of isoniazid. Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Corticosteroids (e.g. prednisolone): In one study, concomitant use with isoniazid decreased isoniazid exposure by 22-30%. Isoniazid dosage adjustments may be required in rapid acetylators.

Acetaminophen, paracetamol: Concurrent use with isoniazid may increase hepatotoxicity.

Aluminium hydroxide impairs the absorption of isoniazid. During therapy with Isoniazid Tablets acid-suppressing drugs or antacids that do not contain aluminium hydroxide should be used.

Disulfiram: concurrent use with isoniazid may result in increased incidence of effects on the central nervous system. Reduced dosage or discontinuation of disulfiram may be necessary.

Hepatotoxic medications: concurrent use of isoniazid with other hepatotoxic medications may increase hepatotoxicity and should be avoided.

Neurotoxic medications: concurrent use of isoniazid with other neurotoxic medications may lead to additive neurotoxicity and should be avoided.

Interactions with food and drinks

Alcohol: concurrent daily intake of alcohol may result in an increased incidence of isoniazid induced hepatotoxicity. Patients should be monitored closely for signs of hepatotoxicity and should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages (see section 4.4).

Cheese and fish (histamine- or tyramine-rich food): concurrent ingestion with isoniazid may lead to inhibition of mono-/diamine oxidases by isoniazid, interfering with the metabolism of histamine and tyramine. Clinically, this may result in redness or itching of the skin, hot feeling, rapid or pounding heartbeat, sweating, chills or clammy feeling, headache, or lightheadedness.

Interactions with laboratory tests

Isoniazid may cause a false positive response to copper sulfate glucose tests: enzymatic glucose tests are not affected.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

No adverse effects of isoniazid on the fetus have been reported. However, isoniazid is to be used in pregnancy only when the benefits outweigh the potential risks.

Lactation:

Isoniazid is excreted into the breast milk of lactating mothers. No adverse effects in the baby have been reported. Concentrations in breast milk are so low, that breast-feeding cannot be relied upon for adequate tuberculosis prophylaxis or therapy for nursing infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of this medicine, especially its potential neurotoxicity, should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most important adverse effects of isoniazid are peripheral and central neurotoxic effects, and severe and sometimes fatal hepatitis.

The adverse events considered at least possibly related to treatment are listed below by body system, organ class and frequency. They are not based on adequately sized randomized controlled trials, but on published literature data generated mostly during post-approval use. Therefore, often no frequency data can be given. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), very rare ($\leq 1/10,000$), 'not known'.

Nervous system disorders

Very common: Peripheral neuropathy, usually preceded by paraesthesias of the feet and hands. The frequency depends on the dose and on predisposing conditions such as malnutrition, alcoholism or diabetes. It has been reported in 3.5 to 17% of patients treated with isoniazid. Concomitant pyridoxine administration largely reduces this risk (see section 4.4).

Uncommon: seizures, toxic encephalopathy

Not known: dizziness, headache, tremor, vertigo, hyperreflexia.

Psychiatric disorders

Uncommon: memory impairment, toxic psychosis

Not known: confusion, disorientation, hallucination.

Gastrointestinal disorders

Not known: nausea, vomiting, anorexia, dry mouth, flatulence, abdominal pain, constipation.

Hepatobiliary disorders:

Very common: Transient increases of serum transaminases.

Uncommon: hepatitis.

Renal and urinary disorders

Not known: urinary retention, nephrotoxicity including interstitial nephritis.

Metabolic and nutrition disorders

Not known: hyperglycaemia, metabolic acidosis, pellagra.

General disorders

Not known: allergic reactions with skin manifestation (exanthema, erythema, erythema multiforme), pruritus, fever, leucopenia, anaphylaxis, allergic pneumonitis, neutropenia, eosinophilia,

Stevens-Johnson syndrome, vasculitis, lymphadenopathy, rheumatic syndrome, lupus-like syndrome.

Blood and lymphatic systems disorders

Not known: anaemia (haemolytic, sideroblastic, or aplastic), thrombocytopenia, leucopenia (allergic), neutropenia with eosinophilia, agranulocytosis.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Not known: pneumonitis (allergic).

Musculoskeletal disorders

Not known: Arthritis.

Eye disorders:

Not known: Optic atrophy or neuritis.

For recommendations on the management of side effects related to anti-tuberculosis therapy official national and/or international guidelines (e.g. WHO-Guideline, available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be consulted.

4.9 Overdose

Symptoms:

Anorexia, nausea, vomiting, gastrointestinal disturbances, fever, headache, dizziness, slurred speech, hallucinations and/or visual disturbances occur within 30 minutes to 3 hours after ingestion. With marked isoniazid overdoses (≥ 80 mg/kg body weight) respiratory distress and CNS depression, progressing rapidly from stupor to profound coma, along with severe intractable seizures are to be expected. Typical laboratory findings are severe metabolic acidosis, acetonuria, and hyperglycaemia.

Treatment:

Emesis, gastric lavage and activated charcoal may be of value if instituted within a few hours of ingestion. Subsequently, pyridoxine (intravenous bolus on a gram per gram basis, equal to the isoniazid dose; if latter dose is unknown an initial dose of 5 g in adults or 80 mg/kg BW in children should be considered), intravenous diazepam (in case of seizures not responding to pyridoxine) and haemodialysis may be of value. Further treatment should be supportive, with special attention to monitoring/support of ventilation and correction of metabolic acidosis. There is no specific antidote.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycobacterial

ATC Code for isoniazid: J04AC01

Mechanism of action

Isoniazid is highly active against *Mycobacterium tuberculosis*. It is bactericidal *in vitro* and *in vivo* against actively dividing tubercle bacilli. Its primary action is to inhibit the synthesis of long chain mycolic acids, which are unique constituents of mycobacterial cell wall. Resistance to isoniazid occurs rapidly if it is used alone in the treatment of clinical disease due to mycobacteria.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption:

After oral administration isoniazid is rapidly absorbed with a bioavailability of $\geq 80\%$, and peak serum concentrations reached after 1-2 hours. The rate and extent of absorption are reduced when isoniazid is administered with food. Isoniazid undergoes appreciable presystemic (first pass) metabolism in the wall of small intestine and liver.

Following single dose Isoniazid 300 mg Tablets administration in healthy volunteers, the mean (\pm SD) isoniazid Cmax value was 7.9 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 2.42), and the corresponding value for AUC was 32.1 $\mu\text{g.h/ml}$ (\pm 13.2). The mean (\pm SD) isoniazid tmax value was 0.72 (\pm 0.42) hours.

Distribution:

Isoniazid is distributed in the body with an apparent volume of distribution volume of 0.57 to 0.76 l/kg. Protein binding is very low (0-10%).

Metabolism:

Isoniazid undergoes extensive metabolism that takes place in the mucosal cells of the small intestine and in the liver. First isoniazid is inactivated through acetylation. Subsequently acetyl-isoniazid is further hydrolysed. Isoniazid acetylation is dependent on the genetically determined metabolic rate of the individual patients, who are termed fast or slow acetylators (this is due to a genetic polymorphism in the metabolizing enzyme N-acetyl transferase). Different ethnic groups contain differing proportions of acetylator phenotypes. Acetylator status is the main determinant of isoniazid exposure at a given dose. At recommended doses, exposure in fast acetylators is about half that seen in slow acetylators.

Excretion:

Up to 95% of ingested isoniazid is excreted in the urine within 24 hours, primarily as inactive metabolites. Less than 10% of the dose is excreted in the faeces. The main excretion products in the urine are N-acetylisoniazid and isonicotinic acid.

Special populations

Renal impairment:

The documentation of the pharmacokinetics of isoniazid and its metabolites in patients with renal impairment is incomplete. However, the half-life of isoniazid is prolonged and exposure is increased, in slow acetylators. The exposure to the (inactive) metabolites of isoniazid is likely to be increased in both fast and slow acetylators.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans at recommended doses based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Colloidal silicon dioxide, hydrogenated castor oil, lactose monohydrate and microcrystalline cellulose.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

60 months: Bottle, HDPE

36 months: Blister, Alu-PVC/EVOH/Aclar

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep in a well-closed container, protected from light.

6.5 Nature and contents of container

Tablets are packed in a semi-transparent polyethylene bag which is heat-sealed and packed together with a silica gel sachet in a white round HDPE jar. The jar is sealed with aluminium tagger and closed with a white HDPE screw cap. Pack size: 1000 tablets.

Tablets packed in Alu-PVC/EVOH/Aclar blisters. Pack sizes: 28x24 and 10x10 tablets

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. SUPPLIER

Micro Labs Limited
#31, Race Course Road
Bangalore 560 001
Karnataka
India
Tel : 0091-80-22370451-54
Fax: 00-91-80 – 22370463
Email: exp@microlabs.in

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB173

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION

1 November 2010.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

March 2011

Section 6 was updated in February 2018

Sections 6 and 7 were updated in February 2020

References:

Dollery ed. Therapeutic Drugs, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999
WHO, Geneva, 2003: Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes

ATS, CDC, and IDSA, Treatment of Tuberculosis, MMWR 2003; 52
Thompson: Micromedex, Drugdex 2007, Isoniazid (systemic)
Fachinformation Isozid Tabletten (Fatol Arzneimittel GmbH), June 2001

References for specific sections of the SPC

4.4

On the hepatotoxicity of TB drugs:
Saukkonen JJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52

4.5

On drug interactions:
Stockley's Drug Interactions. Available at: www.medicinescomplete.com.
The SPHINX Drug Interaction Database. Available at:
http://drugdb.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp

Levi AJ, Lancet 1968 ; 1: 1275-9

Wen X et al. Eur J Clin Pharmacol 2002 ; 57 : 799-804

Sarma GR et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1980 ; 18 : 661-66

4.6

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ ed. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005

4.8

Dukes MNG and Aronson JK ed. Meyler's Side Effects of Drugs. 15th Edition. Elsevier, Amsterdam. 2006.

5.2

On isoniazid pharmacokinetics in renal failure:
Ellard GA. Nephron 1993;64:169-81
Gold CH et al. Clin Nephrol 1976;6:365-9
Reidenberg MM et al. Am Rev Respir Dis 1973:1426-8
Bowersox DW et al. New Engl J Med. 1971;289:84-87
Gurumurthy P et al. Inf J Tu. 1991;7992:221-228