

NYDRAZID® INJEKCIJA (Isoniazid injekcija USP)

Samo na recept

UPOZORENJE

Prijavljen je teški, a ponekad i fatalni hepatitis povezan s terapijom izoniazidom, koji se može pojaviti ili razviti čak i nakon mnogo mjeseci liječenja. Rizik od razvoja hepatitisa ovisi o dobi. Približne stope slučajeva prema dobi su: manje od 1 na 1000 za osobe mlađe od 20 godina, 3 na 1000 za osobe u dobnoj skupini od 20 do 34 godine, 12 na 1000 za osobe u dobnoj skupini od 35 do 49 godina, 23 na 1000 za osobe u dobnoj skupini od 50 do 64 godine i 8 na 1000 za osobe starije od 65 godina. Rizik od hepatitisa povećava se svakodnevnom konzumacijom alkohola. Precizni podaci koji bi pružili stopu smrtnosti za hepatitis povezan s izoniazidom nisu dostupni; međutim, u studiji nadzora Službe javnog zdravstva SAD-a na 13 838 osoba koje su uzimale izoniazid, bilo je 8 smrtnih slučajeva među 174 slučaja hepatitisa.

Stoga pacijente koji primaju izoniazid treba pažljivo pratiti i intervjuirati u mjesečnim intervalima. Za osobe u dobi od 35 i više godina, uz mjesečne preglede simptoma, jetrene enzime (posebno AST i ALT (ranije SGOT i SGPT)) treba izmjeriti prije početka terapije izoniazidom i periodički tijekom liječenja. Hepatitis povezan s izoniazidom obično se javlja tijekom prva tri mjeseca liječenja. Obično se razine enzima vraćaju u normalu unatoč nastavku uzimanja lijeka, ali u nekim slučajevima dolazi do progresivne disfunkcije jetre. Drugi čimbenici povezani s povećanim rizikom od hepatitisa uključuju svakodnevnu konzumaciju alkohola, kroničnu bolest jetre i injekcijsku upotrebu droga. Izvješće sugerira povećan rizik od smrtonosnog hepatitisa povezanog s izoniazidom među ženama, posebno crnkinjama i hispanoamerikankama. Rizik se također može povećati tijekom postporođajnog razdoblja. U tim skupinama treba razmotriti pažljivije praćenje, moguće uključujući i češće laboratorijsko praćenje. Ako abnormalnosti funkcije jetre premaše tri do pet puta gornju granicu normale, treba ozbiljno razmotriti prekid uzimanja izoniazida. Testovi jetrene funkcije nisu zamjena za kliničku procjenu u mjesečnim intervalima ili za brzu procjenu znakova ili simptoma nuspojava koje se javljaju između redovito planiranih pregleda. Pacijentima treba uputiti da odmah prijave znakove ili simptome koji su u skladu s oštećenjem jetre ili drugim nuspojavama. To uključuje bilo što od sljedećeg: neobjašnjivu anoreksiju, mučninu, povraćanje, tamnu mokraću, žuticu, osip, uporne parestezije ruku i stopala, uporni umor, slabost ili vrućicu dulju od 3 dana i/ili osjetljivost trbuha, posebno nelagodu u gornjem desnom kvadrantu.

Ako se pojave ovi simptomi ili ako se otkriju znakovi koji ukazuju na oštećenje jetre, primjenu izoniazida treba odmah prekinuti, budući da je zabilježeno da daljnja primjena lijeka u tim slučajevima uzrokuje teži oblik oštećenja jetre.

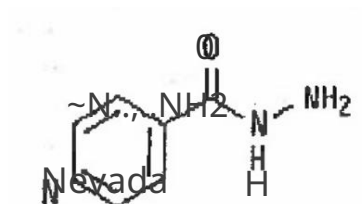
Pacijentima s tuberkulozom koji imaju hepatitis koji se pripisuje izoniazidu treba dati odgovarajuće liječenje alternativnim lijekovima. Ako se izoniazid mora ponovno uvesti, treba ga ponovno uvesti tek nakon što se simptomi i laboratorijske abnormalnosti povuku. Lijek treba ponovno započeti u vrlo malim i postupno povećavajućim dozama te ga treba odmah prekinuti ako postoji bilo kakva naznaka ponovne zahvaćenosti jetre.

Preventivno liječenje treba odgoditi kod osoba s akutnim bolestima jetre.

OPIS Isoniazid je

hidrazid izonikotinske kiseline. Nydrazid injekcija (Isoniazid injekcija) sadrži 100 mg izoniazida po mL s 0,25% klorobutanola (derivat klora) kao konzervansa; pH je podešen na 6,0 do 7,0 natrijevim hidroksidom ili klorovodičnom kiselinom. U vrijeme proizvodnje, zrak u spremniku zamjenjuje se dušikom.

Izoniazid je kemijski poznat kao izonikotinil hidrazin ili izonikotinska kiselina hidrazid. Ima empirijsku formulu $C_6H_7N_3O$ i molekularnu masu 137,14. Ima sljedeću strukturu:



Izoniazid je bez mirisa i javlja se kao bezbojni ili bijeli kristalni prah ili kao bijeli kristali. Dobro je topljiv u vodi, slabo topljiv u alkoholu i slabo topljiv u kloroformu i eteru. Izlaganje zraku i svjetlosti sporo mijenja izoniazid.

KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

Izoniazid djeluje protiv aktivno rastućih bacila tuberkuloze.

Unutar jednog do dva sata nakon oralne primjene, izoniazid postiže vršne razine u krvi koje padaju na 50 posto ili manje unutar šest sati. Lako se prodire u sve tjelesne tekućine (cerebrospinalnu, pleuralnu i ascitnu), tkiva, organe i izlučevine (slina, sputum i stolica). Lijek također prolazi kroz placentarnu barijeru i u mlijeko u koncentracijama usporedivim s onima u plazmi. Od 50 do 70 posto doze izoniazida izlučuje se urinom u 24 sata.

Izoniazid se metabolizira prvenstveno acetilacijom i dehidrazinacijom. Brzina acetilacije je genetski određena. Otprilike 50 posto crnaca i bijelaca su "spori acetilatori", a ostali su "brzi acetilatori"; većina Eskima i orijentalaca su "brzi acetilatori".

Brzina acetilacije ne mijenja značajno učinkovitost terapije izoniazidom kada se doza primjenjuje dnevno. Međutim, spora acetilacija može dovesti do viših razina lijeka u krvi i time do povećanja toksičnih reakcija.

Nedostatak piridoksina (B6) ponekad se opaža kod odraslih osoba koje uzimaju visoke doze izoniazida, a smatra se da je vjerojatno posljedica njegove konkurencije s piridoksal fosfatom za enzim apotriptofanazu.

Mehanizam djelovanja

Izoniazid inhibira sintezu mikolnih kiselina, esencijalne komponente stanične stijenke bakterija. U terapijskim razinama izoniazid je baktericidan protiv aktivno rastućih unutarstaničnih i izvanstaničnih organizama *Mycobacterium tuberculosis*.

Bacili *Mycobacterium tuberculosis* otporni na izoniazid brzo se razvijaju kada se primjenjuje monoterapija izoniazidom.

Mikrobiologija

Za testiranje osjetljivosti izoniazida na organizme *Mycobacterium tuberculosis* dostupne su dvije standardizirane in vitro metode. Metoda proporcije agara (CDC ili NCCLS M24-P) koristi

Middlebrook 7H10 medij impregniran izoniazidom u dvije konačne koncentracije, 0,2 i 1,0 mcg/mL.

Vrijednosti MIC₉₉ izračunavaju se usporedbom količine organizama koji rastu u mediju koji sadrži lijek s kontrolnim kulturama. Rast mikobakterija u prisutnosti lijeka 1% kontrole ukazuje na otpornost.

Radiometrijska metoda s bujonom koristi uređaj BACTEC 460 za usporedbu indeksa rasta netretiranih kontrolnih kultura s kulturama uzgojenim u prisutnosti 0,2 i 1,0 mcg/mL izoniazida. Za ovaj test potrebno je strogo pridržavanje uputa proizvođača za obradu uzoraka i interpretaciju podataka.

Izolati *Mycobacterium tuberculosis* s MIC₉₉ 0,2 mcg/mL smatraju se osjetljivima na izoniazid. Rezultati testa osjetljivosti dobiveni dvjema različitim metodama o kojima se gore raspravljalo ne mogu se uspoređivati osim ako se ne procijene ekvivalentne koncentracije lijeka.

Klinička relevantnost in vitro osjetljivosti za vrste mikobakterija osim *M. tuberculosis* korištenjem BACTEC ili proporcionalne metode nije utvrđena.

INDIKACIJE I UPORABA

Nydravid injekcija (isoniazidna injekcija) preporučuje se za sve oblike tuberkuloze na koje su organizmi osjetljivi.

Međutim, aktivna tuberkuloza mora se liječiti s više istodobnih antituberkulotskih lijekova kako bi se spriječila pojava rezistencije na lijekove. Liječenje aktivne tuberkuloze jednim lijekom, izoniazidom ili bilo kojim drugim lijekom, nije adekvatna terapija.

Intramuskularna primjena namijenjena je za uporabu kad god oralna primjena nije moguća.

Isoniazid se preporučuje kao preventivna terapija za sljedeće skupine, bez obzira na dob. (Napomena: kriterij za pozitivnu reakciju na kožni test (u milimetrima induracije) za svaku skupinu naveden je u zagradama):

1. Osobe zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV) (≥ 5 mm) i osobe s faktorima rizika za HIV infekciju čiji je HIV status nepoznat, ali za koje se sumnja da su HIV zaraženi.

Preventivna terapija može se razmotriti za HIV-om zaražene osobe koje su tuberkulin-negativne, ali pripadaju skupinama u kojima je prevalencija tuberkulozne infekcije visoka. Kandidati za preventivnu terapiju koji imaju HIV infekciju trebaju imati najmanje 12 mjeseci terapije.

2. Bliski kontakti osoba s novodijagnosticiranom zaraznom tuberkulozom (≥ 5 mm). Osim toga, Tuberkulin-negativna djeca i adolescenti (<5 mm) koji su bili u bliskom kontaktu sa zaraženim osobama u posljednja 3 mjeseca kandidati su za preventivnu terapiju dok se ne napravi ponovljeni tuberkulinski kožni test 12 tjedana nakon kontakta s izvorom zaraze. Ako je ponovljeni kožni test pozitivan (>5 mm), terapiju treba nastaviti.
3. Nedavno preboljeli bolest, što je utvrđeno tuberkulinskim kožnim testom (povećanje od ≥ 10 mm unutar 2-godišnjeg razdoblja za one mlađe od 35 godina; povećanje od ≥ 15 mm za one mlađe od 35 godina). Sva dojenčad i djeca mlađa U ovu kategoriju uključena su djeca mlađa od 4 godine s kožnim testom >10 mm.

4. Osobe s abnormalnim rendgenskim snimkama prsnog koša koje pokazuju fibrotične lezije koje vjerojatno predstavljaju staru zacijeljenu tuberkulozu (≥ 5 mm). Kandidati za preventivnu terapiju koji imaju fibrotične plućne lezije
Pacijenti koji su u skladu s izliječenom tuberkulozom ili koji imaju plućnu silikozu trebaju istovremeno primati izoniazid 12 mjeseci ili izoniazid i rifampin 4 mjeseca.
5. Intravenski korisnici droga za koje se zna da su HIV-seronegativni (>10 mm).
6. Osobe sa sljedećim zdravstvenim stanjima za koja je prijavljeno da povećavaju rizik od tuberkuloza (≥ 10 mm): silikoza; dijabetes melitus; produljena terapija adrenokortikosteroidima; imunosupresivna terapija; neke hematološke i retikuloendotelne bolesti; poput leukemije ili Hodgkinove bolesti; terminalne bolesti bubrega; klinička stanja povezana sa značajnim brzim gubitkom težine ili kroničnom pothranjenošću (uključujući: operaciju crijevnog bypassa zbog pretilosti, stanje nakon gastrektomije (sa ili bez gubitka težine), kronični peptički ulkus, sindrome kronične malapsorpcije i karcinome orofarinksa i gornjeg gastrointestinalnog trakta koji sprječavaju adekvatan unos hranjivih tvari). Kandidati za preventivnu terapiju koji imaju fibrotične plućne lezije u skladu s izliječenom tuberkulozom ili koji imaju plućnu silikozu trebaju istovremeno primati 12 mjeseci izoniazida ili 4 mjeseca izoniazida i rifampicina.

Osim toga, u odsutnosti bilo kojeg od gore navedenih čimbenika rizika, osobe mlađe od 35 godina s reakcijom tuberkulinskog kožnog testa od 10 mm ili više također su prikladni kandidati za preventivnu terapiju ako su članovi bilo koje od sljedećih skupina s visokom incidencijom:

1. Osobe rođene u inozemstvu iz zemalja s visokom prevalencijom koje nikada nisu primile BCG cjepivo.
2. Medicinski nedovoljno opsluženo stanovništvo s niskim prihodima, uključujući visokorizične rasne ili etničke manjine stanovništva, posebno crnaca, Hispanoamerikanaca i Indijanaca,
3. Štićenici ustanova za dugotrajnu njegu (npr. popravne ustanove, domovi za starije i nemoćne osobe i mentalne ustanove) institucije).

Djeca mlađa od 4 godine su kandidati za preventivnu terapiju izoniazidom ako imaju induraciju >10 mm na Mantoux tuberkulinskom testu kože PPD.

Konačno, osobe mlađe od 35 godina koje a) nemaju nijedan od gore navedenih faktora rizika (1 - 6); b) ne pripadaju nijednoj od skupina s visokom incidencijom; i c) imaju reakciju tuberkulinskog kožnog testa od 15 mm ili više, prikladni su kandidati za preventivnu terapiju.

Rizik od hepatitisa mora se odvagati u odnosu na rizik od tuberkuloze kod pozitivnih tuberkulinskih reaktora starijih od 35 godina. Međutim, primjena izoniazida preporučuje se osobama s dodatnim gore navedenim faktorima rizika (1 - 6) i individualno u situacijama gdje postoji vjerojatnost ozbiljnih posljedica za kontakte koji se mogu zaraziti.

KONTRAINDIKACIJE

Isoniazid je kontraindiciran kod pacijenata koji razviju teške reakcije preosjetljivosti, uključujući hepatitis uzrokovan lijekovima; prethodno oštećenje jetre povezano s izoniazidom; teške nuspojave na izoniazid poput vrućice uzrokovane lijekovima, zimice, artritisa; i akutnu bolest jetre bilo koje etiologije.

UPOZORENJA

Pogledajte UPOZORENJE u okviru.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (SCAR-ovi), uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) te akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), zabilježene su pri primjeni izoniazida (vidjeti NUSPOJAVE). Simptomi mogu biti ozbiljni i potencijalno opasni po život. Ako se razviju simptomi ili znakovi SCAR-ova, odmah prekinite primjenu injekcije izoniazida i uvedite odgovarajuću terapiju.

Cerebelarni sindrom

U izvješćima o slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je cerebelarni sindrom, koji može uključivati abnormalnu motoričku koordinaciju koja se manifestira kao ataksija hoda, trupa i udova, dismetrija i disdiadohokinezija, intencioni tremor, dizartrija ili nistagmus (vidjeti NUSPOJAVE). Većina slučajeva cerebelarnog sindroma uključivala je bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), međutim, cerebelarni sindrom zabilježen je i kod bolesnika bez KBB. Prekinite s injekcijom izoniazida ako se pojave simptomi ili znakovi cerebelarnog sindroma.

MJERE PREDOSTROŽNOSTI

General

Sve lijekove treba prekinuti i provesti procjenu pri prvom znaku reakcije preosjetljivosti. Ako se terapija izoniazidom mora ponovno uvesti, lijek treba dati tek nakon što simptomi nestanu. Lijek treba ponovno započeti u vrlo malim i postupno povećavajućim dozama te ga treba odmah prekinuti ako postoji bilo kakva naznaka ponovne reakcije preosjetljivosti.

Primjena izoniazida treba se pažljivo pratiti u sljedećim slučajevima:

1. Svakodnevni konzumenti alkohola. Dnevna konzumacija alkohola može biti povezana s većom učestalošću + izoniazidni hepatitis.
2. Pacijenti s aktivnom kroničnom bolešću jetre ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.
3. Dob >35.
4. Istodobna primjena bilo kojeg kronično primijenjenog lijeka.
5. Povijest prethodnog prekida uzimanja izoniazida.
6. Postojanje periferne neuropatije ili stanja koja predisponiraju za neuropatiju.
7. Trudnoća.
8. Injekcijska uporaba droga.
9. Žene koje pripadaju manjinskim skupinama, posebno u postporođajnom razdoblju.
10. HIV seropozitivni pacijenti.

Preporučuju se periodični oftalmološki pregledi tijekom terapije izoniazidom kada se pojave vidni simptomi.

dogoditi se.

Informacije za pacijente

Pacijentima treba savjetovati da odmah obavijeste svog liječnika ako osjete bilo što od sljedećeg: osip s vrućicom ili mjehurićima, s ljuštenjem kože ili bez njega, nerazgovijetan govor, nesiguran hod, gubitak koordinacije, namjerni tremor ili nevoljne pokrete očiju.

Laboratorijski testovi

Budući da postoji veća učestalost hepatitisa povezanog s izoniazidom među određenim skupinama pacijenata, uključujući osobe starije od 35 godina, svakodnevne konzumente alkohola, kronične bolesti jetre, intravensko korištenje droga i žene koje pripadaju manjinskim skupinama, posebno u postporođajnom razdoblju, mjerenja transaminaza treba provesti prije početka terapije i mjesečno tijekom preventivne terapije ili češće po potrebi. Ako bilo koja od vrijednosti prelazi tri do pet puta gornju granicu normale, primjenu izoniazida treba privremeno prekinuti i razmotriti ponovni početak terapije.

Interakcije lijekova

Hrana: Isoniazid se ne smije uzimati s hranom. Studije su pokazale da je bioraspoloživost izoniazida značajno smanjena kada se uzima s hranom.

Acetaminofen: Zabilježen je slučaj teške toksičnosti acetaminofena kod pacijenta koji je primao izoniazid. Vjeruje se da je toksičnost mogla biti rezultat prethodno neprepoznate interakcije između izoniazida i acetaminofena, a predložena je molekularna osnova za ovu interakciju. Međutim, trenutni dokazi upućuju na to da izoniazid inducira P-450IIE1, enzim oksidaze miješane funkcije koji, čini se, stvara toksične metabolite, u jetri. Nadalje, predloženo je da izoniazid rezultira indukcijom P-450IIE1 u jetri pacijenata, što je zauzvrat rezultiralo pretvaranjem većeg udjela unesenog acetaminofena u toksične metabolite. Studije su pokazale da prethodna primjena izoniazida pojačava hepatotoksičnost acetaminofena kod štakora^{1,2}.

Karbamazepin: Poznato je da izoniazid usporava metabolizam karbamazepina i povećava njegove razine u serumu. Razine karbamazepina treba odrediti prije istodobne primjene s izoniazidom, znakove i simptome toksičnosti karbamazepina treba pomno pratiti te prilagoditi dozu antikonvulziva.

Ketokonazol: Moguća je interakcija ketokonazola i izoniazida. Kada se ketokonazol daje u kombinaciji s izoniazidom i rifampinom, AUC ketokonazola smanjuje se za čak 88% nakon 5 mjeseci istodobne terapije izoniazidom i rifampinom .

Fenitoin: Izoniazid može povisiti razinu fenitoina u serumu. Kako bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom, potrebno je prilagoditi antikonvulziv5,6 .

Teofilin: Nedavna studija pokazala je da istodobna primjena izoniazida i teofilina može uzrokovati povišene razine teofilina u plazmi, a u nekim slučajevima i blago smanjenje eliminacije izoniazida. Budući da je terapijski raspon teofilina uzak, razine teofilina u serumu treba pomno pratiti i provesti odgovarajuće prilagodbe doze teofilina.

Valproat: Nedavna studija slučaja pokazala je moguće povećanje razine valproata u plazmi pri istodobnoj primjeni s izoniazidom. Koncentraciju valproata u plazmi treba pratiti kada se izoniazid i valproat primjenjuju istodobno te treba provesti odgovarajuće prilagodbe doze valproata.

Kancerogeneza i mutageneza Pokazalo se da

izoniazid inducira plućne tumore kod brojnih sojeva miševa. Nije se pokazalo da je izoniazid kancerogen kod ljudi. (Napomena: dijagnoza mezotelioma kod djeteta s prenatalnom izloženošću izoniazidu i bez ikakvih drugih očitih čimbenika rizika nije zabilježena). Utvrđeno je da je izoniazid slabo mutagen kod sojeva TA 100 i TA 1535 Salmonella typhimurium (Amesov test) bez metaboličke aktivacije.

Trudnoća

Teratogeni učinci

Trudnoća kategorija C

Pokazalo se da izoniazid ima embriocidni učinak kod štakora i kunića kada se daje oralno tijekom trudnoće. Izoniazid nije bio teratogen u reprodukcijama na miševima, štakorima i kunićima. Ne postoje adekvatne i dobro kontrolirane studije na trudnicama. Izoniazid treba koristiti kao liječenje aktivne tuberkuloze tijekom trudnoće jer korist opravdava potencijalni rizik za fetus. Koristi preventivne terapije također treba odmjeriti u odnosu na mogući rizik za fetus. Preventivnu terapiju općenito treba započeti nakon poroda kako bi se spriječilo izlaganje fetusa riziku od izloženosti; niske razine izoniazida u majčinom mlijeku ne ugrožavaju novorođenče.

Budući da je poznato da izoniazid prolazi placentarnu barijeru, novorođenčad majki liječenih izoniazidom treba pažljivo pratiti zbog bilo kakvih znakova nuspojava.

Neteratogeni učinci

Budući da je poznato da izoniazid prolazi placentarnu barijeru, novorođenčad majki liječenih izoniazidom treba pažljivo pratiti zbog bilo kakvih znakova nuspojava.

Dojilje

Male koncentracije izoniazida u majčinom mlijeku ne izazivaju toksičnost kod dojenčadi; stoga se dojenje ne smije obeshrabrivati. Međutim, budući da su razine izoniazida u majčinom mlijeku tako niske, ne može se na njih osloniti za profilaksu ili terapiju dojenčadi.

NEŽELJENE REAKCIJE

Najčešće reakcije su one koje utječu na živčani sustav i jetru.

Reakcije živčanog sustava

Periferna neuropatija je najčešći toksični učinak. Ovisna je o dozi, najčešće se javlja kod pothranjenih osoba i onih predisponiranih za neuritis (npr. alkoholičari i dijabetičari), a obično joj prethode parestezije stopala i ruku. Učestalost je veća kod „sporih inaktivatora“.

Cerebelarni sindrom, koji može uključivati abnormalnu motoričku koordinaciju koja se manifestira kao ataksija hoda, trupa i udova, dismetrija i disdiadohokinezija, intencioni tremor, dizartrija ili nistagmus, zabilježeni su u izvješćima o slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti UPOZORENJA).

Drugi neurotoksični učinci koji su rijetki kod konvencionalnih doza su konvulzije, toksična encefalopatija, optički neuritis i atrofija, oštećenje pamćenja i toksična psihoza.

Gastrointestinalne reakcije

Mučnina, povraćanje i epigastrična nelagoda.

Hepatičke reakcije

Vidi uokvireno UPOZORENJE. Povišene serumske transaminaze (SGOT; SGPT), bilirubinemija, bilirubinurija, žutica i povremeno teški, a ponekad i fatalni hepatitis. Uobičajeni prodromalni simptomi hepatitisa su anoreksija, mučnina, povraćanje, umor, malaksalost i slabost. Blaga disfunkcija jetre, koja se očituje blagim i prolaznim povišenjem serumskih transaminaza, javlja se u 10 do 20 posto pacijenata koji uzimaju izoniazid. Ova abnormalnost obično se pojavljuje u prvih 1 do 3 mjeseca liječenja, ali se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije. U većini slučajeva, razine enzima vraćaju se u normalu i općenito nema potrebe za prekidom liječenja tijekom razdoblja blagog povišenja serumskih transaminaza. U povremenim slučajevima dolazi do progresivnog oštećenja jetre, s popratnim simptomima. Ako vrijednost SGOT-a premaši tri do pet puta gornju granicu normale, treba ozbiljno razmotriti prekid uzimanja izoniazida. Učestalost progresivnog oštećenja jetre povećava se s godinama. Rijetko je kod osoba mlađih od 20 godina, ali se javlja kod do 2,3 posto onih starijih od 50 godina.

Hematološke reakcije

Agranulocitoza; hemolitička, sideroplastična ili aplastična anemija; trombocitopenija; i eozinofilija.

Reakcije preosjetljivosti

Vrućica, kožne erupcije (morbiliformne, makulopapularne, purpurične ili eksfolijativne), limfadenopatija, vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti UPOZORENJA).

Metaboličke i endokrine reakcije

Nedostatak piridoksina, pelagra, hiperglikemija, metabolička acidoza i ginekomastija.

Razne reakcije

Reumatski sindrom i sindrom sličan sistemskom eritemskom lupusu. Lokalna iritacija uočena je na mjestu intramuskularne injekcije.

PREDOZIRANJE

Znakovi i simptomi

Predoziranje izoniazidom uzrokuje znakove i simptome unutar 30 minuta do tri sata nakon uzimanja. Mučnina, povraćanje, vrtoglavica, nerazgovijetan govor, zamagljen vid i vizualne halucinacije (uključujući jarke boje i čudne uzorke) su među ranim manifestacijama. Kod izrazitog predoziranja, očekuju se respiratorni problemi i depresija središnjeg živčanog sustava, koji brzo napreduju od stupora do duboke kome, uz teške, teško lječive napadaje. Teška metabolička acidoza, acetonurija i hiperglikemija su tipični laboratorijski nalazi.

Liječenje

Neliječeni ili nedovoljno liječeni slučajevi predoziranja izoniazidom, 80 mg/kg - 150 mg/kg, mogu uzrokovati neurotoksičnost⁶ i završavaju fatalno, ali dobar odgovor je zabilježen kod većine pacijenata koji su podvrgnuti. Odgovarajuće liječenje nije potrebno unutar prvih nekoliko sati nakon uzimanja lijeka.

Za asimptomatskog pacijenta

Apsorpcija lijekova iz probavnog sustava može se smanjiti davanjem aktivnog ugljena. Kod asimptomatskih pacijenata također treba provesti pražnjenje želuca. Zaštitite dišne putove pacijenta prilikom primjene ovih postupaka. Pacijente koji akutno progutaju >80 mg/kg treba liječiti intravenskim piridoksinom na temelju gram po gramu, što je jednako dozi izoniazida. Ako se proguta nepoznata količina izoniazida, razmotrite početnu dozu od 5 grama piridoksina koja se daje tijekom 30 do 60 minuta kod odraslih ili 80 mg/kg piridoksina kod djece.

Za simptomatskog pacijenta

Osigurati adekvatnu ventilaciju, podržati minutni volumen srca i zaštititi dišne putove tijekom liječenja napadaja i pokušaja ograničavanja apsorpcije. Ako je doza izoniazida poznata, pacijenta treba u početku liječiti sporim intravenskim bolusom piridoksina, tijekom 3 do 5 minuta, na temelju grama po gramu, što je jednako dozi izoniazida. Ako količina unesenog izoniazida nije poznata, razmotriti početni intravenski bolus piridoksina od 5 grama kod odrasle osobe ili 80 mg/kg kod djeteta. Ako se napadaji nastave, doza piridoksina može se ponoviti. Rijetko bi bilo da je potrebno dati više od 10 grama piridoksina.

dano. Maksimalna sigurna doza piridoksina kod trovanja izoniazidom nije poznata. Ako pacijent ne reagira na piridoksin, može se primijeniti diazepam. Fenitoin treba koristiti s oprezom, jer izoniazid ometa metabolizam fenitoina.

General

Uzmite uzorke krvi za trenutno određivanje plinova, elektrolita, uree, glukoze itd.; odredite krvnu grupu i napravite križnu analizu kao pripremu za moguću hemodijalizu.

Brza kontrola metaboličke acidoze

Pacijenti s ovim stupnjem intoksikacije INH vjerojatno će imati hipoventilaciju. Primjena natrijevog bikarbonata u tim okolnostima može uzrokovati pogoršanje hiperkapnije. Ventilacija se mora pažljivo pratiti mjerenjem razine ugljikovog dioksida u krvi i mehanički podržavati ako postoji respiratorna insuficijencija.

Dijaliza

U liječenju predoziranja izoniazidom korištene su i peritonealna i hemodijaliza. Ovi postupci vjerojatno nisu potrebni ako se kontrola napadaja i acidoze postigne piridoksinom, diazepamom i bikarbonatom.

Uz mjere temeljene na početnom i ponovljenom određivanju plinova u krvi i drugim laboratorijskim pretragama prema potrebi, koristite pedantnu respiratornu i drugu intenzivnu njegu kako biste se zaštitili od hipoksije, hipotenzije, aspiracije, pneumonitisa itd.

DOZIRANJE I PRIMJENA (Vidi također INDIKACIJE)

NAPOMENA: Za preventivnu terapiju tuberkulozne infekcije i liječenje tuberkuloze, preporučuje se da liječnici budu upoznati sa sljedećim publikacijama: (1) preporuke Savjetodavnog vijeća za eliminaciju tuberkuloze, objavljene u MMWR: svezak 42; RR-4, 1993. i (2)

Liječenje tuberkuloze i tuberkulozne infekcije u odraslih i djece, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: svezak 149; 1359-1374, 1994.

Nydrasid injekcija se koristi zajedno s drugim učinkovitim antituberkuloznim sredstvima.

Za liječenje tuberkuloze

Testiranje osjetljivosti na lijekove treba provesti na organizmu koji je prvobitno izoliran od svih pacijenata s novodijagnosticiranom tuberkulozom. Ako bacil postane otporan, terapiju treba promijeniti u lijekove na koje je bacil osjetljiv.

Uobičajena parenteralna doza (ovisno o korištenom režimu)

Odrasli

5 mg/kg do 300 mg dnevno u jednoj dozi; ili 15 mg/kg do 900 mg/dan, dva ili tri puta tjedno

Djeca

10 - 15 mg/kg do 300 mg dnevno u jednoj dozi; ili 20 - 40 mg/kg do 900 mg/dan, dva ili tri puta tjedno

Pacijenti s plućnom tuberkulozom bez HIV infekcije

Postoje 3 mogućnosti režima za početno liječenje tuberkuloze u djece i odraslih:

Opcija 1: Isoniazid, rifampin i pirazinamid dnevno tijekom 8 tjedana, nakon čega slijedi 16 tjedana isoniazida i rifampina dnevno ili 2-3 puta tjedno.

Etambutol ili streptomycin treba dodati početnom režimu dok se ne pokaže osjetljivost na isoniazid i rifampin. Dodavanje četvrtog lijeka nije obavezno ako je relativna prevalencija izolata *Mycobacterium tuberculosis* otpornih na isoniazid u zajednici manja ili jednaka četiri posto.

Opcija 2: Dnevna primjena isoniazida, rifampicina, pirazinamida i streptomicina ili etambutola tijekom 2 tjedna, nakon čega slijedi primjena istih lijekova dva puta tjedno tijekom 6 tjedana, a potom isoniazid i rifampin dva puta tjedno tijekom 16 tjedana.

Opcija 3: Tri puta tjedno s isoniazidom, rifampinom, pirazinamidom i etambutolom ili streptomycinom tijekom 6 mjeseci.

*Sve režime liječenja koji se primjenjuju dva ili tri puta tjedno treba provoditi pod izravnim nadzorom liječnika (vidi također Izravno nadzorovana terapija).

Gore navedene smjernice za liječenje primjenjuju se samo kada bolest uzrokuju organizmi koji su osjetljivi na standardne antituberkulozne lijekove. Zbog utjecaja rezistencije na isoniazid i rifampin na odgovor na terapiju, bitno je da liječnici koji započinju terapiju tuberkuloze budu upoznati s prevalencijom rezistencije na lijekove u svojim zajednicama. Preporučuje se da se etambutol ne koristi kod djece čija se vitalna aktivnost ne može pratiti.

Pacijenti s plućnom tuberkulozom i HIV infekcijom

Odgovor imunološki oštećenog domaćina na liječenje možda neće biti zadovoljavajući kao kod osobe s normalnim odgovorom domaćina.

Zbog toga, terapijske odluke za oštećenog domaćina moraju biti individualizirane. Budući da pacijenti koinficirani HIV-om mogu imati problema s malapsorpcijom, probir razina antimikobakterijskih lijekova, posebno kod pacijenata s uznapređovalom HIV bolešću, može biti potreban kako bi se spriječila pojava MDRTB-a.

Pacijenti s ekstrapulmonalnom tuberkulozom

Osnovni principi koji su temelj liječenja plućne tuberkuloze primjenjuju se i na ekstraplućne oblike bolesti. Iako nije bilo istih vrsta pažljivo provedenih kontroliranih ispitivanja liječenja ekstraplućne tuberkuloze kao za plućne bolesti, sve veće kliničko iskustvo pokazuje da su kratkotrajni režimi liječenja od 6 do 9 mjeseci učinkoviti. Zbog nedostatnih podataka, milijarna tuberkuloza, tuberkuloza kostiju/zglobova i tuberkulozni meningitis kod dojenčadi i djece trebaju primati 12-mjesečnu terapiju.

Bakteriološka evaluacija ekstraplućne tuberkuloze može biti ograničena relativnom nedostupnošću mjesta bolesti. Stoga se odgovor na liječenje često mora procijeniti na temelju kliničkih i radiografskih nalaza.

Upotreba dodatnih terapija poput kirurgije i kortikosteroida češće je potrebna kod ekstraplućne tuberkuloze nego kod plućnih bolesti. Kirurgija može biti potrebna za uzimanje uzoraka za dijagnozu i liječenje procesa poput konstriktivnog perikarditisa i kompresije leđne moždine uzrokovane Pottovom bolešću. Pokazalo se da su kortikosteroidi korisni u sprječavanju srčane konstrikcije uzrokovane tuberkuloznim perikarditisom i u smanjenju neuroloških posljedica svih stadija tuberkuloznog meningitisa, posebno kada se primjenjuju u ranoj fazi bolesti.

Trudnice s tuberkulozom

Gore navedene mogućnosti moraju se prilagoditi trudnici. Streptomycin ometa intrauterinalni razvoj uha i može uzrokovati kongenitalnu gluhoću. Rutinska primjena pirazinamida također se ne preporučuje u trudnoći zbog nedovoljnih podataka o teratogenosti. Početni režim liječenja trebao bi se sastojati od izoniazida i rifampicina. Etambutol treba uključiti osim ako je primarna rezistencija na izoniazid malo vjerojatna (dokumentirana stopa rezistencije na izoniazid manja od 4%).

Liječenje pacijenata s multirezistentnom tuberkulozom (MDRTB)

Tuberkuloza otporna na više lijekova (tj. otpornost na barem izoniazid i rifampin) predstavlja teške probleme liječenja. Liječenje mora biti individualizirano i temeljiti se na studijama osjetljivosti. U takvim slučajevima preporučuje se konzultacija sa stručnjakom za tuberkulozu.

Izravno promatrana terapija (DOT)

Glavni uzrok tuberkuloze rezistentne na lijekove je nesuradnja pacijenta s liječenjem. Primjena DOT-a može pomoći u osiguravanju suradnje pacijenta s terapijom lijekovima. DOT je promatranje pacijenta od strane zdravstvenog djelatnika ili druge odgovorne osobe dok pacijent uzima antituberkulotske lijekove. DOT se može postići dnevnim, dvaput tjedno ili triput tjedno režimima i preporučuje se svim pacijentima.

Za preventivnu terapiju tuberkuloze Prije početka

preventivne terapije izoniazidom, mora se isključiti bakteriološki pozitivna ili radiografski progresivna tuberkuloza. Treba provesti odgovarajuće procjene ako se sumnja na ekstraplućnu tuberkulozu.

Odrasli preko 30 kg

300 mg dnevno u jednoj dozi.

Dojenčad i djeca 10

mg/kg (do 300 mg dnevno) u jednoj dozi.

U situacijama kada se ne može osigurati pridržavanje dnevne preventivne terapije, 20 - 30 mg/kg (ne smije prelaziti 900 mg) dva puta tjedno pod izravnim nadzorom zdravstvenog djelatnika u vrijeme primjene⁸

Kontinuirana primjena izoniazida tijekom dovoljno dugog razdoblja ključan je dio režima jer su stope recidiva veće ako se kemoterapija prerano prekine. U liječenju tuberkuloze, rezistentni organizmi mogu se umnožiti, a pojava tijekom liječenja može zahtijevati promjenu režima.

Za sljedeću usklađenost pacijenta: Potts-Cozartov test⁹ , jednostavna kolorimetrijska⁶ metoda provjere izoniazid u urinu koristan je alat za osiguranje suradljivosti pacijenta, što je ključno za učinkovitu kontrolu tuberkuloze. Osim toga, dostupne su i test trake za izoniazid za provjeru suradljivosti pacijenta.

Istodobna primjena piridoksina (B6) preporučuje se pothranjenima i onima sklonima neuropatiji (npr. alkoholičarima i dijabetičarima).

NAČIN ISPORUKE

Nydravid injekcija (Isoniazid injekcija USP) dostupna je za intramuskularnu primjenu u bočicama od 10 mL koje sadrže 100 mg izoniazida po mL NDC 0003-0643-50.

Pohrana

Čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi 15°-30° C (59°-86° F). Zaštititi od svjetlosti.

Nydravid injekcija može kristalizirati na niskim temperaturama. Ako se to dogodi, zagrijte bočicu na sobnu temperaturu prije upotrebe kako biste ponovno otopili kristale.

REFERENCE

1. Murphy, R. i dr.: Godišnjici interne medicine; 1990.: 15. studenog; svezak 113:799-800.
2. Burke, RF i dr.: Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1990.; srpanj; sv. 69; 115-118.
3. Fleenor, MF i dr.: Chest (Sjedinjene Američke Države) Pismo; 1991.: lipanj; 99 (6): 1554.
4. Baciewicz, AM i Baciewicz, ml. FA.; Arch Int Med 1993, rujanj; svezak 153; 1970.-1971.
5. Jonville, AP i dr.: Europski časopis za kliničku farmakologiju (Njemačka), 1991.:40 (2) str. 198.
6. Američko torakalno društvo/Centri za kontrolu bolesti: Liječenje tuberkuloze i Tuberkulozna infekcija u odraslih i djece. Amer. J. Respir Crit Care Med. 1994; 149: str. 1359-1374.
7. Høglund P. i dr.: European Journal of Respir Dis (Danska) 1987.: veljača; 70 (2) str. 110-116.
8. Odbor za zarazne bolesti Američka akademija za pedijatriju: 1994., Crvena knjiga: Izvješće Odbor za zarazne bolesti; 23. izdanje; str. 487.
9. Schraufnagel, DE; Testiranje na izoniazid; Chest (Sjedinjene Američke Države) 1990., kolovoz: 98 (2) str. 314-316.

Revidirano: veljača 2025.

Distribuirano

Sandoz Inc., Princeton, NJ 08540