

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОНІАЗИД-ДАРНИЦЯ
(ISONIAZID-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: isoniazid;

1 таблетка містить ізоніазиду 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, метилцелюлоза, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, білого або білого з кремовим відтінком кольору, із рискою та фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Протитуберкульозні засоби. Код АТХ J04A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізоніазид-Дарниця інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразу та гальмує синтез міколевих кислот клітинної стінки мікобактерій туберкульозу. Лікарський засіб має високу бактеріостатичну активність проти мікобактерій туберкульозу, затримуючи їх ріст у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, що швидко розмножуються. Слабко впливає на збудники інших інфекційних захворювань.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Час досягнення максимальної концентрації в крові (T_{max}) становить 1–4 години. Зв'язування з білками плазми становить до 10 %. Об'єм розподілу – 0,56–0,76 л/кг. Туберкулостатична концентрація після прийому в разовій дозі зберігається протягом 6–24 годин. Широко розподіляється у тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину, плевральний випіт, асцитичну рідину, шкіру, легені, мокротиння, слину, казеозні маси. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко. Метаболізується в печінці шляхом ацетилювання. Швидкість ацетилювання генетично детермінована та зумовлена рівнем активності N-ацетилтрансферази. Залежно від швидкості ацетилювання хворих поділяють на «швидких» та «повільних» інактиваторів. У «швидких» інактиваторів період напіввиведення ізоніазиду становить 0,5–1,6 години, а кількість незміненої речовини, виділеної нирками, – менше 10 % на добу. У «повільних» інактиваторів – відповідно 2–5 годин та понад 10 % на добу.

[Підпис]



[Підпис]

Клінічні характеристики.

Показання.

- У комбінації з 3–4 іншими протитуберкульозними препаратами – для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій;
- як монотерапія – для лікування латентної туберкульозної інфекції;
- як монотерапія – для профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Епілепсія та інші захворювання, які супроводжуються схильністю до судомних нападів, тяжкі психози, поліомієліт (у т. ч. в анамнезі), токсичний гепатит в анамнезі внаслідок застосування похідних гідразиду ізонікотинової кислоти (фтивазид), виражений атеросклероз, гостра печінкова та/або ниркова недостатність.

Застосування ізоніазиду в дозі вище 10 мг/кг маси тіла на добу протипоказане у період вагітності, при серцево-легеневій недостатності, артеріальній гіпертензії II–III ступеня, ішемічній хворобі серця, захворюваннях нервової системи, бронхіальній астмі, хронічній нирковій недостатності, гепатиті у період загострення, цирозі печінки, псоріазі, екземі у формі загострення, мікседемі, гіпотиреозі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антацидні засоби – зменшення абсорбції ізоніазиду (інтервал між їх прийомом повинен становити не менше 1 години).

Непрямі антикоагулянти, бензодіазепіни, фенітоїн, карбамазепін, теофілін, інгібітори MAO – ізоніазид потенціює ефекти даних лікарських засобів (у т. ч. токсичні).

Ізоніазид може знижувати печінковий метаболізм *бензодіазепінів* (наприклад, *діазепаму, флуразепаму, тріазоламу, мідазоламу*), що призводить до підвищення концентрації останніх у плазмі крові. Пацієнтів слід ретельно перевірити на наявність ознак бензодіазепінової токсичності, а дози бензодіазепінів потрібно скоригувати відповідним чином.

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).

Вальпроат – при одночасному застосуванні підвищується концентрація вальпроату в плазмі крові.

Ставудин – підвищується ризик розвитку дистальної сенсорної нейропатії.

Оскільки кліренс ізоніазиду подвоюється разом із *зальцитабіном* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, треба контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування.

Вітамін B₆ і глутамінова кислота – при комбінуванні знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду.

Для посилення ефективності Ізоніазид-Дарниця 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, ципрофлоксацин*), *сульфаніламидами* (наприклад, *ко-тримоксазол*), *макролідами* (наприклад, *klarитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин*).

Посилює протиаритмічні властивості *дифеніну*.

Тривале застосування ізоніазиду може знижувати плазмовий кліренс та збільшувати тривалість дії *алфетанілу*.

Глюкокортикостероїди – при одночасному застосуванні підвищується метаболізм та елімінація ізоніазиду.

При призначенні ізоніазиду пацієнтам із повільною інактивацією лікарського засобу, які одночасно отримують *парааміносаліцилову кислоту*, тканинна концентрація лікарського засобу може бути підвищена, внаслідок чого зростає ризик розвитку побічних ефектів.

Ізоніазид може сповільнювати печінковий метаболізм *примідону*, *тріазоламу*, *хлорзоксазону*, *дисульфіраму*, що може призвести до збільшення токсичності.

Ізоніазид може зменшити терапевтичний ефект *леводопи*.

Одночасне застосування з *ітраконазолом* не рекомендується через можливе істотне зниження концентрації останнього в сироватці крові і відсутність терапевтичного ефекту.

Ізоніазид при одночасному застосуванні з *кетоназолом* може зменшувати рівень останнього в сироватці крові, тому необхідно контролювати концентрацію лікарського засобу в крові і при необхідності збільшити дозу.

Ізоніазид при застосуванні з *ацетамінофеном* збільшує його токсичність за рахунок генерації і накопичення метаболітів у печінці, що може призвести до серйозних побічних реакцій.

Одночасне застосування ізоніазиду з *фенобарбіталом* може призвести до посилення гепатотоксичності.

Аміназин: одночасне застосування може погіршити метаболізм ізоніазиду. Пацієнтів слід контролювати щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

Галоперидол: одночасне застосування може підвищити плазмовий рівень галоперидолу. Необхідно коригувати дозу галоперидолу.

Антикоагулянти (*кумарин*- або *індандіонпохідні*, наприклад *варфарин*): одночасне застосування може пригнічувати ферментативний метаболізм антикоагулянтів, що призводить до збільшення концентрації в плазмі крові з підвищеним ризиком кровотечі. Слід ретельно контролювати протромбіновий час.

Енфлюран: при сумісному застосуванні ізоніазид може збільшувати утворення потенційно нефротоксичних неорганічних фторидів – метаболітів енфлюрану.

Теофілін: зростає концентрація теофіліну у плазмі крові, тому потрібно контролювати рівень теофіліну в крові і відповідно коригувати дозу лікарського засобу.

Прокаїнамід: збільшується плазмове концентрація ізоніазиду. Необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо токсичної дії з боку ізоніазиду.

Кортикостероїди (наприклад, *преднізолон*): необхідно коригувати дозу ізоніазиду.

Гідроксид алюмінію: погіршується всмоктування ізоніазиду. Під час терапії ізоніазидом необхідно застосовувати кислотопригнічувальні лікарські засоби або антациди, що не містять гідроксид алюмінію.

Метаболізм ізоніазиду та його метаболіту ацетил ізоніазиду не змінюється при надмірному вживанні *алкоголю*, але можливе його збільшення у осіб, які зловживають алкоголем, однак цей ефект не визначений.

Також можлива взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять *гістамін* і *тирамін* (твердий сир, червоне вино, тунець та інші тропічні риби): можуть розвинутися побічні реакції, такі як головний біль, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, припливи, артеріальна гіпотензія.

Ізоніазид-Дарниця не слід приймати під час вживання їжі. Дослідження показали, що біодоступність ізоніазиду значно знижується при застосуванні разом із їжею.

Особливості застосування.

У результаті монотерапії ізоніазидом утворюються стійкі штами мікобактерій, тому його слід застосовувати у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. При змішаній інфекції одночасно з ізоніазидом слід призначати антибіотики широкого спектра дії, фторхінолони, сульфаніламід.

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. «Швидкими інактиваторами» вважають хворих, у яких виділяється на добу із сечею менше 10 % активного ізоніазиду щодо прийнятої дози (період напіввиведення лікарського засобу – близько 1 години), «повільними» («слабкими») – виділяється понад 10 % (період напіввиведення ізоніазиду – близько 3 годин).

Для зменшення побічних ефектів одночасно з ізоніазидом слід призначати піридоксину гідрохлорид (внутрішньо або внутрішньом'язово) або глютамінову кислоту, тіаміну хлорид чи тіаміну бромід (внутрішньом'язово), натрієву сіль АТФ.

Усім пацієнтам потрібно контролювати функцію печінки у процесі лікування.

Потрібно дотримуватись спеціальних запобіжних заходів для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Будь-яке погіршення функції печінки у цих хворих є показанням для припинення лікування.

Якщо рівень АСТ в сироватці крові зростає більше ніж у три рази або підвищиться рівень білірубіну, прийом лікарського засобу необхідно припинити.

Ізоніазид не слід призначати особам із серйозними побічними реакціями на лікарські засоби, включаючи медикаментозно-індуковані захворювання печінки.

Ризик токсичності ізоніазиду підвищується при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Під час лікування необхідний лікарський контроль, регулярне проведення функціональних печінкових проб і офтальмологічного обстеження. У перший місяць обстеження необхідно проводити не рідше 2 разів, потім – 1 раз на місяць.

Не слід призначати ізоніазид при епілепсії, схильності до судомних нападів.

Слід бути обережними, призначаючи ізоніазид пацієнтам, які приймають інші потенційно гепатотоксичні лікарські засоби, які страждають на цукровий діабет, хронічний алкоголізм, при порушеннях функції печінки або нирок.

Також ризик ізоніазидіндукованої гепатотоксичності зростає у пацієнтів віком від 35 років, особливо жіночої статі, в осіб з повільною інактивацією лікарського засобу, у ВІЛ-інфікованих, які страждають від недоїдання, у пацієнтів з нейропатією.

При появі перших симптомів гепатиту (відчуття нездужання, стомлюваність, нудота, відсутність апетиту) лікування необхідно негайно припинити.

Під час лікування слід уникати вживання алкогольних напоїв.

У хворих на цукровий діабет можливий позитивний результат глюкозуричного тесту.

Пацієнтам, у яких є ризик розвитку нейропатії або піридоксинової недостатності (хворі на діабет, хронічний алкоголізм, пацієнти з гіпотрофією, з термінальною стадією ниркової недостатності, вагітні, ВІЛ-інфіковані), слід призначати піридоксин.

Може відбуватися потенційна взаємодія ізоніазиду з продуктами харчування, що містять гістамін і тирамін (твердий сир, червоне вино, тунець та інші тропічні риби): можуть розвинути побічні реакції, такі як головний біль, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, припливи, артеріальна гіпотензія.

Ізоніазид не слід приймати під час вживання їжі. Дослідження показали, що біодоступність ізоніазиду значно знижується при його застосуванні разом із їжею.

Цей лікарський засіб містить натрій. Це слід брати до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності протипоказано застосування лікарського засобу у дозі вище 10 мг/кг на добу. У дозі до 10 мг/кг маси тіла на добу застосування ізоніазиду можливе з урахуванням співвідношення користь/ризик. При застосуванні Ізоніазиду-Дарниця вагітним жінкам (у добовій дозі до 10 мг/кг маси тіла) необхідно враховувати, що ізоніазид проникає крізь плаценту і може спричинити розвиток мієломенінгоцеле та гіпоспадії, геморагії (внаслідок гіповітамінозу К), а також затримку психомоторного розвитку плода.

Ізоніазид проникає у грудне молоко, тому, враховуючи імовірність розвитку гепатиту та периферичного невриту у дитини, необхідно вирішити питання про припинення годування груддю або припинення застосування лікарського засобу.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Водіям та операторам складних механізмів слід враховувати імовірність розвитку побічних ефектів з боку нервової системи, що можуть вплинути на здатність концентрувати увагу та швидкість реакції.

Спосіб застосування та дози.

Добову та курсову дозу встановлюють індивідуально залежно від перебігу та форми захворювання, ступеня інактивації ізоніазиду, ефективності терапії та переносимості лікарського засобу.

Ізоніазид слід застосовувати внутрішньо до їди або через 30–40 хвилин після вживання їжі.

Дорослим і дітям призначають 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 становить 600 мг, для дітей – 500 мг.

Лікування активного туберкульозу триває 6–8 місяців, з метою профілактики приймати 2–3 місяці.

Діти.

Застосовувати для лікування дітей з масою тіла від 30 кг.

Передозування.

Симптоми: при передозуванні через 0,5–3 години після прийому лікарського засобу можуть з'явитися порушення функції травного тракту (у тому числі печінки) – нудота, блювання, анорексія, метаболічний ацидоз, ацетонурія, гіперглікемія, глюкозурія, нейротоксичні прояви (запаморочення, гарячка, головний біль, порушення зору і слуху, нерозбірливе мовлення, слабкість, дезорієнтація, зорові галюцинації, гіперрефлексія, дихальна недостатність і пригнічення центральної нервової системи, що швидко прогресують, ступор, судоми, кома).

Лікування: викликання блювання, промивання шлунка та введення активованого вугілля протягом 2–3 годин після прийому. Надалі проводити підтримуюче лікування: введення внутрішньовенно піридоксину, повторюючи при необхідності введення кожні 5–30 хвилин. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу).

При судомах слід застосовувати діазепам, розчин магнію сульфату, вітамін B₆, при порушенні функції печінки – метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін B₁₂.

Подальше лікування повинно передбачати особливу увагу до моніторингу/підтримки вентиляції легенів та корекції метаболічного ацидозу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху та дзвін у вухах у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: пневмоніт (алергічний).

З боку шлунково-кишкового тракту: відчуття дискомфорту у животі, анорексія, нудота, сухість у роті, блювання, запор, метеоризм, гострий панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, гепатит, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (SGOT, SGPT), білірубінемія, білірубінурія, жовтяниця, фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу, ізоніазидасоційований гепатит (особливо в осіб із хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем).

З боку нирок та сечовидільної системи: утруднене сечовипускання, затримка сечі; нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит.

З боку ендокринної системи: дефіцит піридоксину, пелагра, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, синдром Кушинга.



З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, роздратованість, нервозність, ейфорія, порушення сну, безсоння, парестезії, периферична нейропатія, порушення чутливості, периферичний неврит.

психотичні реакції (включаючи токсичний психоз), починаючи від незначних змін особистості до значних психотичних розладів, частіші напади у хворих на епілепсію, м'язові посмикування та судоми, гіперрефлексія, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, біль за грудниною та у ділянці серця, артеріальна гіпертензія, посилення ішемії міокарда в осіб літнього віку.

З боку крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, гемолітична анемія, сидеробластична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматит, пурпура або ексfolіативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, набряк слизової оболонки бронхів, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчача або поява вовчакоподібного синдрому.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: ревматоїдний синдром.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: гінекомастія, менорагії.

Загальні розлади: нездужання, слабкість, підвищення температури тіла.

Синдром відміни: головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність.

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 повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці; по 1000 або по 1500, або по 2500 таблеток у контейнерах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Григор

6 Текст узгоджено
26.09.19