

# 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. Препарат володіє високою бактеріостатичною активністю стосовно мікобактерій туберкульозу, затримуючи їх ріст у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, що швидко розмножуються. Слабко впливає на збудників 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 умовлена 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.

**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

**Противпоказання.**

Підвищена чутливість до ізоніазиду або до допоміжних речовин препарату.

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 стадії, 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 препаратів (в т.ч. токсичні).

*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 *зальцитабіном* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, треба контролювати концентрацію ізоніазиду і зальцитабіну для забезпечення ефективності лікування.

*Вітамін B<sub>6</sub> і глутамінова кислота* – при комбінуванні знижується імовірність побічних ефектів ізоніазиду.

Для посилення ефективності Ізоніазид-Дарниця застосовувати у комбінації з іншими *протитуберкульозними препаратами (наприклад, рифампіцин, етамбутол, піразинамід)*, а при змішаній інфекції – одночасно *антибіотиками широкого спектра дії: фторхінолонами (наприклад, офлоксацин, ципрофлоксацин), сульфаніламидами (наприклад, ко-тримоксазол), макролідами (наприклад, кларитроміцин, 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 з повільною інактивацією препарату, які одночасно отримують *парааміносаліцилову кислоту*, тканинна концентрація препарату може бути підвищена, внаслідок чого зростає ризик розвитку побічних ефектів.

Ізоніазид може сповільнювати печінковий метаболізм *примідону, триазоламу, 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 *зкетоназолом* може зменшувати рівень останнього в сироватці крові, тому необхідно контролювати концентрацію препарату в крові і, при необхідності, збільшити дозу.

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

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, сульфаніламиди.

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, які виділяють на добу з сечею менше 10 % активного ізоніазиду відносно прийнятої дози (період напіввиведення препарату – близько 1 години), «повільними» («слабкими») – що виділяють 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 більш ніж в три рази або підвищиться рівень білірубіну, прийом препарату необхідно припинити.

Ізоніазид не слід призначати особам із серйозними побічними реакціями на лікарські засоби, включаючи медикаментіндуковані 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 препарати, 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 препарату, 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 чи 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, тропічна риба): можуть розвинути побічні реакції, такі як головний біль, 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 з їжею.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

У період вагітності протипоказано застосування препарату 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 периферичних невритів у дитини, необхідно вирішити питання про припинення годування груддю або припинити застосування препарату.

#### *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 дози встановлювати індивідуально, залежно від перебігу та форми захворювання, ступеня інактивації ізоніазиду, ефективності терапії та переносимості препарату.

Ізоніазид слід застосовувати внутрішньо до їди або через 30-40 хвилин після прийому їжі.

Дорослим і дітям призначати у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на добу при щоденному застосуванні або 10 мг/кг маси тіла при інтермітуючому прийомі (3 рази на тиждень). Максимальна добова доза для дорослих – 600 мг, для дітей – 500 мг.

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

### *Діти.*

Застосовувати для лікування дітей з масою тіла від 30 кг.

### **Передозування.**

*Симптоми:* при передозуванні через 0,5-3 години після прийому препарату можуть з'явитися порушення функцій травного тракту (у тому числі печінки) – нудота, блювання, метаболічний ацидоз, ацетонурія, гіперглікемія, глюкозурія, нейротоксичні прояви (запаморочення, порушення зору і слуху, нерозбірливе мовлення, слабкість, дезорієнтація, зорові галюцинації, гіперрефлексія, ступор, судоми, кома).

*Лікування:* 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 хв. Гемодіаліз ефективно виводить ізоніазид із крові (до 73 % ізоніазиду протягом одного п'ятигодинного сеансу).

При судамах застосовувати діазепам, розчин магнію сульфату, вітамін B<sub>6</sub> при порушенні функції печінки застосовувати метіонін, ліпамід, АТФ, вітамін B<sub>12</sub>.

### **Побічні реакції.**

*З боку центральної та периферичної нервової системи:* запаморочення, головний біль, роздратованість, нервозність, ейфорія, порушення сну, безсоння, парестезії, периферична нейропатія, порушення чутливості, периферичні неврити, психотичні реакції (включаючи токсичні психози), починаючи від незначних змін особистості до значних психотичних розладів, гіперглікемія, ацидоз, частіше напади у хворих на епілепсію, м'язові посмикування та судоми, гіперрефлексія, токсична енцефалопатія, розлади пам'яті.

*З боку органів чуття:* неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва, втрата слуху та дзвін у вухах у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, гепатит, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (SGOT, SGPT), білірубінемія, білірубінурія, жовтяниця, фульмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо в осіб з хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем).

*З боку ендокринної системи та обміну речовин:* дефіцит піридоксину, пелагра, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, синдром Кушинга.

*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 системи крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, сидеробластична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

*З боку опорно-рухового апарату:* ревматоїдний синдром.

*З боку сечостатевої системи:* гінекомастія, менорагії, утруднене сечовипускання.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, включаючи підвищення температури тіла, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматити, пурпура або ексфолюативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, набряк слизової оболонки бронхів, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому.

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

*З боку організму у цілому:* 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 препарату.

**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 його адреса місця провадження діяльності.**

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