

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nidrazid, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 100 mg izoniazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Opis produktu: płaskie tabletki o średnicy 7 mm, barwy białej lub lekko żółtawej, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wszystkich płucnych i pozapłucnych postaci gruźlicy oraz zapobieganie rozwojowi postaci płucnych.

Przed rozpoczęciem leczenia zalecne jest przeprowadzenie testu wrażliwości.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 lat, które są w stanie połknąć tabletkę (w razie trudności z połknięciem, tabletkę można rozkruszyć).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się podawanie raz na dobę na czczo (co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku).

Dawki terapeutyczne u dorosłych wynoszą 5 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 300 mg na dobę, u dzieci 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 300 mg na dobę.

Jeśli lek stosuje się dwa razy w tygodniu, dawkę dobową u dorosłych i u dzieci należy zwiększyć do 15 mg/kg mc., maksymalnie do 900 mg dwa razy w tygodniu.

W zapobieganiu gruźlicy płucnej u pacjentów dorosłych należy stosować dawkę 300 mg na dobę, u dzieci 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, do całkowitej dawki 300 mg.

Aby zapobiec wystąpieniu neuropatii, należy codziennie stosować jednocześnie pirydoksynę w dawce 10 mg. Jeśli wystąpi zapalenie nerwu, dawkę pirydoksyny należy zwiększyć do 50 mg na dobę.

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli stężenie kreatyniny nie przekracza 530,5 $\mu\text{mol/l}$. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min lub z bezmoczem podaje się połowę dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na izoniazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężka niewydolność wątroby, polekowa niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie izoniazydu należy dokładnie kontrolować u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub obecną przewlekłą chorobą wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia, należy dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem izoniazydem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Podczas stosowania izoniazydu może rozwinąć się ciężkie zapalenie wątroby, czasami prowadzące do zgonu. Choroba ta może pojawić się nawet wiele miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby jest związane z wiekiem pacjenta, u pacjentów powyżej 35 roku życia zaobserwowano częstsze występowanie zapalenia wątroby związanego z przyjmowaniem izoniazydu. W związku z tym, pacjentów należy monitorować czy występują u nich objawy zwiastunowe zapalenia wątroby, takie jak: zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, jadłowstręt, nudności lub wymioty. W przypadku wystąpienia powyższych objawów podmiotowych lub stwierdzenia objawów przedmiotowych wskazujących na uszkodzenie wątroby należy niezwłocznie odstawić izoniazyd, gdyż wykazano, że dalsze przyjmowanie leku może powodować cięższe uszkodzenie wątroby.

U dorosłych pacjentów, leczonych produktem Nidrazid z powodu gruźlicy, należy podczas oceny wyjściowej oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, wykonać morfologię krwi i określić liczbę płytek krwi (lub ich szacunkową liczbę). Podczas leczenia pacjenci powinni zgłaszać się na wizyty przynajmniej raz w miesiącu i należy zadawać im pytania dotyczące konkretnych objawów związanych z działaniami niepożądanymi. Wszyscy pacjenci, u których wykryto nieprawidłowości, powinni zostać poddani ocenie kontrolnej, w razie konieczności obejmującej badania laboratoryjne. Jednak u pacjentów po 35 roku życia, ze względu na wysoką częstość występowania zapalenia wątroby zależnego od izoniazydu, badania czynności wątroby należy wykonywać regularnie, nie tylko przed rozpoczęciem leczenia, ale również co najmniej raz na miesiąc podczas terapii. Izoniazyd należy odstawić, jeśli aktywność enzymów wątrobowych ponad pięciokrotnie przekracza górną granicę normy.

W przypadku gdy nie ma dowodów na wcześniejsze występowanie chorób wątroby, badania czynności wątroby należy wykonywać jeśli wystąpi gorączka, wymioty, żółtaczka lub inne objawy świadczące o pogorszeniu się stanu pacjenta.

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy leczyć izoniazydem tylko w razie konieczności, ze szczególną ostrożnością i pod ścisłym nadzorem lekarza. U tych pacjentów należy dokładnie monitorować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia i następnie co dwa do czterech tygodni przez cały okres leczenia.

W przypadku wystąpienia uszkodzenia wątroby lub znaczących klinicznych zmian w czynności wątroby, lek należy odstawić i rozważyć inny schemat leczenia w porozumieniu z lekarzem doświadczonym w leczeniu gruźlicy. Jeśli zaistnieje konieczność, można rozważyć ponowne włączenie leku po przywróceniu prawidłowej czynności wątroby, jednak w takim przypadku zaleca się codziennie kontrolowanie parametrów czynności wątroby.

Do innych czynników związanych z podwyższonym ryzykiem zapalenia wątroby należy codzienne picie alkoholu, przewlekła choroba wątroby i przyjmowanie leków w postaci dożylniej. W grupie ryzyka są także kobiety rasy czarnej lub pochodzenia latynoskiego. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z padaczką.

Rutynowa kontrola aktywności enzymów wątrobowych nie jest konieczna u dzieci, chyba że u dziecka stwierdzono czynniki ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności.

Podczas stosowania izoniazydu odnotowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz zespół Lyella - toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), niektóre z nich zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz dokładnie sprawdzani pod kątem pojawienia się reakcji skórnych. Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), pacjenci powinni natychmiast skonsultować się z lekarzem. Należy na stałe przerwać leczenie izoniazydem, jeżeli nie można ustalić innej etiologii tych objawów.

Podczas leczenia lekami przeciwgruźliczymi obserwowano ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki zakończone zgonem, znane jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*, DRESS) (patrz punkt 4.8).

Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych lub zaburzenia biologiczne (w tym eozynofilia, zaburzenia czynności wątroby) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. Jeśli takie objawy są obecne, pacjent powinien natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Należy przerwać leczenie lekiem Nidrazid, jeżeli nie można ustalić innej etiologii tych objawów.

Szczególny nadzór podczas leczenia, zalecany jest u pacjentów o fenotypie wolnej acetytacji, z padaczką, psychozą (patrz punkt 4.8), wyraźną skłonnością do krwawień, zapaleniem nerwów obwodowych, zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, cukrzycą, uzależnieniem od alkoholu, AIDS. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów niedożywionych, którzy mogą wymagać suplementacji pirydoksyny (witamina B₆) w trakcie stosowania izoniazydu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Izoniazid hamuje niektóre enzymy cytochromu P450. W związku z tym zaleca się ostrożność przy przepisywaniu produktu Nidrazid z innymi lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450. W celu utrzymania optymalnego stężenia terapeutycznego we krwi może być konieczne dostosowanie dawek leków metabolizowanych przez te enzymy podczas rozpoczęcia lub zakończenia leczenia.

Stosowanie ryfampicyny jednocześnie z izoniazydem zwiększa częstość występowania działania hepatotoksycznego (ryfampicyna jako silny induktor enzymów wątrobowych wpływa na metabolizm izoniazydu).

Silne induktory enzymów wątrobowych (np. barbiturany) mogą zwiększać szybkość metabolizmu izoniazydu i tym samym zmniejszać jego stężenie w osoczu. Z tego względu nie jest zalecane stosowanie tych leków w trakcie leczenia izoniazydem.

Izoniazid hamuje metabolizm leków w wątrobie, nasilając tym samym działanie i toksyczność, np. leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, prymidonu, kwasu walproinowego, karbamazepiny, etosuksymidu), doustnych leków przeciwzakrzepowych i niektórych pochodnych benzodiazepin.

Może występować zwiększone ryzyko dystalnej neuropatii czuciowej u pacjentów przyjmujących równocześnie stawudynę.

Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie zalcytabiny z izoniazydem podwójnie zwiększa klirens nerkowy u osób zakażonych HIV. Jednoczesne podawanie prednizolonu może spowodować obniżenie stężenia izoniazydu w osoczu.

Alkohol nasila toksyczność (włączając hepatotoksyczność) produktu leczniczego Nidrazid. Wpływ nadmiernego picia alkoholu (stężenie w osoczu w dawce 1 g/l utrzymujące się 12 godzin) na metabolizm izoniazydu (300 mg/dzień przez 2 dni) badano u 10 zdrowych ochotników w kontrolowanym badaniu w układzie naprzemiennym. Metabolizm izoniazydu i jego metabolitu, acetylo izoniazydu nie uległy modyfikacji po przyjęciu alkoholu. Metabolizm izoniazydu może być zwiększony u osób długotrwale pijących alkohol, jednak działanie to nie zostało dokładnie określone. W trakcie stosowania produktu leczniczego Nidrazid nie należy spożywać napojów alkoholowych.

Kwas p-aminosalicylowy może zwiększyć stężenie izoniazydu w osoczu i wydłużyć jego okres półtrwania w fazie eliminacji poprzez konkurowanie o enzymy acetylujące.

Środki znieczulenia ogólnego mogą zwiększać hepatotoksyczność izoniazydu.

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin, zmniejszają wchłanianie izoniazydu, z tego względu zaleca się przyjmowanie izoniazydu co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem leków zobojętniających.

Jednoczesne stosowanie cykloseryny i disulfiramu może zwiększyć toksyczność w obrębie OUN.

Izoniazid może zmniejszać stężenie ketokonazolu i itrakonazolu w osoczu i zwiększać stężenie teofiliny w osoczu.

Pirydoksyna zmniejsza działanie toksyczne produktu leczniczego Nidrazid.

Podczas przyjmowania Nidrazidu, zaleca się jednoczesne stosowanie pirydoksyny (witamina B₆), gdyż w trakcie leczenia większymi dawkami izoniazydu może wystąpić niedobór witaminy B₆ w organizmie, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania niektórych działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie innych leków przeciwgruźliczych ogranicza występowanie oporności prątków na leczenie.

Nie stwierdzono występowania krzyżowej oporności między izoniazydem i innymi lekami przeciwgruźliczymi (ryfampicyną, etambutolem).

Długotrwale stosowanie izoniazydu przed zabiegiem chirurgicznym może przedłużać działanie alfentanylu poprzez hamowanie enzymów wątrobowych.

Ponieważ izoniazid wykazuje pewne działanie hamujące monoaminooksydazę, możliwa jest interakcja z pokarmem zawierającym tyraminę (ser, czerwone wino). Może także nastąpić hamowanie oksydazy diaminowej, skutkujące nadmierną odpowiedzią (np. w postaci bólu głowy, pocenia się, kołatania serca, uderzeń krwi do głowy, niedociśnienia) na pokarmy zawierające histaminę (np. bonito, tuńczyk, inne ryby tropikalne). Pacjenci leczeni produktem Nidrazid powinni unikać spożywania pokarmów zawierających tyraminę i histaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na szczurach i królikach wykazały, że izoniazid podawany doustnie podczas ciąży może mieć wpływ na rytm serca płodu. Jednakże badania nad reprodukcją ssaków (myszy, szczurów, królików) nie wykazały wad wrodzonych związanych z podawaniem izoniazydu.

Nidrazyd powinien być stosowany u kobiet w ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym wyłącznie w przypadku, jeśli potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Izoniazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jego stężenie w mleku jest jednak niewielkie. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania izoniazydu, chyba, że w ocenie lekarza potencjalna korzyść dla pacjentki przewyższa ryzyko dla niemowlęcia.

U niemowląt karmionych piersią, których matki przyjmują izoniazyd istnieje teoretyczne ryzyko drgawek i neuropatii (związanej z niedoborem witaminy B₆), dlatego wskazana jest obserwacja wczesnych objawów niedoborów witaminy B₆ oraz rozważenie profilaktycznego leczenia zarówno matki i niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania w zalecanych dawkach Nidrazid nie ma wpływu na zdolność koncentracji. W razie przedawkowania może jednak zmniejszyć się sprawność psychofizyczna z powodu wystąpienia takich działań niepożądanych, jak bóle lub zawroty głowy, zaburzenia psychiczne czy psychozy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występują działania niepożądane dotyczące układu nerwowego i czynności wątroby. Częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz z dawką, przy czym działania niepożądane występują częściej u pacjentów w złym stanie ogólnym (np. niedożywionych), z chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą), z nadczynnością tarczycy, niewydolnością nerek itp. Większa częstość występowania obserwowana jest u pacjentów tzw. „wolno acetylujących”.

W poniższej tabeli podano działania niepożądane odnotowane dla izoniazydu, podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	agranulocytoza niedokrwistość hemolityczna niedokrwistość syderoblastyczna niedokrwistość aplastyczna małopłytkowość eozynofilia limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	zespół toczniopodobny
	częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	niedobór pirydoksyny
	rzadko	jadłowstręt
	częstość nieznana	hiperglikemia kwasica metaboliczna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	często	zaburzenia psychiczne (drażliwość, niepokój) psychoza (mania, katatonja, paranoja)
	częstość nieznana	zaburzenia psychotyczne wywołane przyjmowaną substancją (psychoza toksyczna ¹)
Zaburzenia układu nerwowego ²	często	neuropatia obwodowa (z parestezjami) ból głowy zawroty głowy
	rzadko	skurcze mięśni
	rzadko	zapalenie nerwu wzrokowego
	częstość nieznana	toksyczna encefalopatia zaburzenia pamięci utrata odruchów ścięgnistych osłabienie mięśni
Zaburzenia oka	częstość nieznana	zanik nerwu wzrokowego
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	często	niestrawność nudności wymioty
	częstość nieznana	zapalenie trzustki dyskomfort w nadbrzuszu zaparcia lub biegunka suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	żółtaczką zapalenie wątroby ³
	częstość nieznana	ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4) ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	skórne reakcje alergiczne pokrzywka świąd wyprysk wysypka rumień zmiany pelagryczne toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) zespół DRESS (objawy układowe eozynofilii)
	częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.5) pęcherzyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	częstość nieznana	bóle mięśni bóle stawów rabdomioliza

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	rzadko	zaburzenia mikcji
	częstość nieznana	kłębuszkowe zapalenie nerek (najczęściej odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	zmęczenie osłabienie gorączka
Badania diagnostyczne	bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
	bardzo rzadko	hiperbilirubinemia hiperglikemia kwasica metaboliczna

¹Odnotowywano przypadki występowania psychoz po podaniu izoniazydu, szczególnie u pacjentów w złym stanie ogólnym oraz z zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca, nadczynność tarczycy), osób z chorobą alkoholową i padaczką.

²Częstość występowania jest większa w przypadku osób o wolnej acetylacji. Duże dawki izoniazydu mogą powodować wystąpienie drgawek. Należy pamiętać, że u pacjentów z padaczką izoniazyd może zwiększać częstość napadów padaczkowych.

³Przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby występują zwykle 4 - 8 tygodni lub nawet kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

⁴Zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia wątroby, w skrajnych przypadkach prowadzące do śmierci.

Inne działania niepożądane związane z terapią izoniazydem to występowanie przeciwciał przeciwdrożdżowych w badaniach diagnostycznych.

Niewydolność wątroby objawia się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, hiperbilirubinemią, rozwojem żółtaczki, rzadko zapaleniem wątroby o różnym nasileniu. Do najczęściej występujących objawów należą: jadłowstręt, nudności, zmęczenie i osłabienie. Umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy występuje u 10-20% pacjentów przyjmujących izoniazyd. Zwiększenie to występuje najczęściej w 4.-6. miesiącu leczenia, może jednak wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Jest przemijające i ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Rzadko występuje postępująca niewydolność wątroby wraz z odpowiadającymi objawami, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

W przypadkach jawnego klinicznie zapalenia wątroby, przebiegającego z takimi objawami, jak nudności, wymioty i zmęczenie, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Częstość występowania działania hepatotoksycznego zwiększa się z wiekiem. Jest ono rzadkie u pacjentów w wieku poniżej 20 lat i wzrasta do 2,3% u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie izoniazydu daje objawy podmiotowe i przedmiotowe w ciągu 30 minut do 3 godzin od zażycia leku. Do wczesnych objawów należą: nudności, wymioty, zawroty głowy, niewyraźne mówienie, niewyraźne widzenie, ataksja, omamy wzrokowe (w tym widzenie w jasnych kolorach oraz dziwnych wzorów) i wysypka skórna. W przypadku znacznego przedawkowania do typowych objawów należy niewydolność oddechowa, depresja OUN, przechodząca szybko z osłupienia depresyjnego w głęboką śpiączkę, a także ciężkie napady padaczkowe oporne na leczenie. Izoniazzyd zmniejsza stężenie pirydoksyny, a następnie również kwasu gamma-aminomasłowego, co prowadzi do skurczów mięśni. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się ciężką kwasicę metaboliczną, acetonurię i hiperglikemię.

W razie przedawkowania należy jak najszybciej usunąć z organizmu niewchłonięty jeszcze lek i zmniejszyć wchłanianie z przewodu pokarmowego (płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego), leczenie podtrzymujące oraz dożylnie podawanie pirydoksyny w dawce odpowiadającej dawce przyjętego izoniazydu. W celu kontroli skurczów mięśni można dożylnie podawać diazepam; kwasicę metaboliczną koryguje się za pomocą wodorowęglanu sodu. W ciężkich przypadkach wskazana jest hemodializa (jeśli metoda ta jest niedostępna, można zastosować dializę otrzewnową i diurezę wymuszoną). Nie jest znana swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwązkażne do stosowania ogólnego; leki przeciwgruźlicze; hydrazydy.

Kod ATC: J 04 AC 01

Izoniazzyd (hydrazyd kwasu izonikotynowego) ma wybiórcze bakteriobójcze działanie na zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe aktywnie rosnące prątki *Mycobacterium tuberculosis*; jego działanie na postaci nieaktywne jest bakteriostatyczne. W związku ze stosunkowo szybkim występowaniem oporności prątków, izoniazyd stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi (jedynie w przypadku stosowania profilaktycznego, wystarczające jest stosowanie samego izoniazydu).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie terapeutyczne izoniazydu w surowicy wynosi 0,5-12 mg/l.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym izoniazyd wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi występuje 1 do 2 godzin po podaniu. Biodostępność podanego doustnie leku wynosi 90%. Wchłanianie zmniejsza się, jeśli lek jest podawany jednocześnie z pokarmem. Izoniazzyd łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych, płynu mózgowo-rdzeniowego (20% stężenia w osoczu), mleka kobiet karmiących piersią, wysięków, płwociny i kału. Łatwo przenika również przez barierę łożyska. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,6-0,75 l/kg, stężenie w osoczu wynosi 3-5 µg/ml.

Metabolizm i wydalanie

Izoniazyd metabolizowany jest prawie całkowicie w wątrobie, głównie w procesie acetylacji. Nie wpływa to jednak znacząco na jego skuteczność. Metabolity są nieaktywne i usuwane są w moczu. Biologiczny okres półtrwania jest indywidualny; w zależności od tempa acetylacji wynosi 1,5 - 4 godzin. Tempo acetylacji jest uwarunkowane genetycznie i nie wpływa znacząco na skuteczność izoniazydu. Wolna acetylacja może prowadzić do zwiększenia stężenia izoniazydu w osoczu oraz większej częstości występowania działań niepożądanych.

W ciągu 24 godzin 70% podanej doustnie dawki wydalane jest w moczu (w wyniku przesączania kłębuszkowego). 4-14% podanej doustnie dawki wydalane jest w postaci niezmienionej, reszta wydalana jest w postaci metabolitów, a niewielka część przedostaje się do jelita.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badano toksyczność po podaniu jednorazowym. Wartość LD₅₀ u szczurów po podaniu doustnym wynosi 650 mg/kg mc., u myszy po podaniu dootrzewnowym 151 mg/kg mc., a po dożylnym 149 mg/kg mc.

Izoniazyd powoduje guzy płuca u myszy, jednak działanie rakotwórcze u ludzi nie zostało udowodnione.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Glinu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa
Żelatyna
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III z białą zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 250 tabletek.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 15783

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 października 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO