

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isoniazidă Arena 100 mg comprimate

Isoniazidă Arena 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține izoniazidă 100 mg.

Fiecare comprimat conține izoniazidă 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Isoniazidă Arena 100 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, marcate pe una din fețe cu litera "H", cu diametrul de 7 mm, de culoare albă sau aproape albă.

Isoniazidă Arena 300 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, marcate pe una din fețe cu litera "H", cu diametrul de 10,5 mm, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tuberculozei active pulmonare sau extrapulmonare în asociere cu alte tuberculostatice.

Tratamentul primo-infecției tuberculoase simptomatice.

Tratamentul infecțiilor micobacteriene atipice sensibile (sensibilitate determinată prin concentrația minimă inhibitorie). Acest tratament se bazează pe o asociere de antibiotice active.

Profilaxia tuberculozei.

Profilaxia secundară la copiii și adolescenții asimptomatici cu test cutanat tuberculinic pozitiv.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul și profilaxia tuberculozei se fac conform Programului Național de control al Tuberculozei.

Un exemplu de dozaj poate fi următorul:

Tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare (în asociere cu alte tuberculostatice).

Adulți: 5-10 mg /kg și zi în regimul continuu și 10-15 mg/kg și zi în regimul intermitent.

Doza maximă (mg) de izoniazidă în funcție de regimul terapeutic

7/7	3/7	2/7
300	900	900

Copii: doza recomandată este de 5-10 mg izoniazidă/kg și zi, la începutul tratamentului, fără a depăși 300 mg pe zi.

Regimuri terapeutice

Forme de boală	Categoria și regimul de tratament
TB pulmonară cu BAAR pozitiv TB pulmonară cu BAAR negative, dar cu leziuni parenchimotoase extinse (miliară, opacități segmentare/lobare) TB extrapulmonară severă (TB diseminată, TB peritoneală, TB osteo-articulară, pericardita TB)	Categoria I 2 HRZE7/ 4 HR7 sau 3 (zilnic sau de 3 ori pe săptămână)
Meningita TB	Categoria I 2 HRZS7/6-10HR3
TB pulmonară cu BAAR –negativă microscopic	Categoria III* 2 HRZ7/ 4 HR7 sau 3 (zilnic sau de 3 ori pe săptămână)

Insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică doza trebuie ajustată.

Insuficiență renală severă: la pacienții cu insuficiență renală severă nu trebuie depășită doza de 300 mg izoniazidă pe zi. Se va ține cont de clearance-ul creatininei:

Clearance de creatinină ml/min	Doze	Frecvența
10-50	300 mg	La fiecare 24 de ore
<10	200 mg	La fiecare 24 de ore

În insuficiență renală severă, la pacienții dializați, izoniazida trebuie administrată la sfârșitul ședinței de hemodializă (vezi și pct. 4.4.)

Comprimetele se administrează oral, într-o singură priză, dimineața, cu 30 de minute înainte de masă.

Izoniazida este utilizată și în chimioprofilaxie. Chimioprofilaxia constă în monoterapie cu izoniazidă, administrată zilnic, în doză de 5 mg/Kg și zi la adulți, (maxim 300 mg pe zi) și 10 mg/kg și zi sau 200 mg/m² suprafață corporală la copii, timp de cel puțin 6 luni.

La copii, doza maximă (mg/kg) în funcție de regimul de administrare este:

7/7	3/7	2/7
5-10	15	10

Nu trebuie administrată la copii cu vârsta sub 6 ani, datorită formei farmaceutice, decât după sfărâmarea și dizolvarea comprimatului într-un pahar cu apă; pentru creșterea complianței, în apă se poate adăuga un îndulcitor.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului este în funcție de regimul terapeutic ales, starea clinică a pacientului, răspunsul radiologic, rezultatele obținute în urma examinării frotiului și a culturii, precum și în funcție de studiile de

susceptibilitate la *Mycobacterium tuberculosis*.

Tratamentul nu trebuie întrerupt prematur datorită riscului de apariție a rezistenței, precum și a reactivării bolii.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la izoniazidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă sau semne clinice și biologice de hepatită activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită efectului hepatotoxic al izoniazidei (în special în primele trei luni de tratament și în asociere cu rifampicină și pirazinamidă), se recomandă monitorizarea periodică a funcțiilor hepatice (teste de citoliză), săptămânal în prima lună, apoi lunar în timpul tratamentului. O creștere moderată a valorilor transaminazelor (< de 3 x valoarea normală) nu necesită întreruperea tratamentului. Dacă valorile transaminazelor sunt mai mari (> de 5 x valoarea normală), se impune întreruperea imediată a tratamentului până la normalizarea rezultatului probelor biologice, după care se reia tratamentul antituberculos. Atitudinea terapeutică trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Se recomandă administrarea tratamentului sub directă supraveghere medicală pe toata durata acestuia.

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă doze mai mici decât cele uzuale.

Datorită riscului de apariție a neuropatiei periferice se recomandă examinare neurologică periodică și administrarea cu prudență în special la pacienții alcoolici. La pacienții cărora li se administrează concomitent stavudină, există un risc crescut de neuropatie periferică.

În insuficiența renală severă este necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul de creatinină (vezi și pct. 4.2).

În cazul supradozajului sau la pacienți acetilatori lenți, izoniazida poate determina convulsii. Se recomandă supravegherea și administrarea de anticonvulsivante.

Administrarea izoniazidei trebuie atent monitorizată la pacienții cu boală hepatică cronică curentă sau disfuncție renală severă.

În cazul tratamentului cu izoniazidă pot să apară hepatite severe, uneori letale, chiar după mai multe luni de tratament. Riscul dezvoltării hepatitei este corelat cu vârsta. De aceea pacienții trebuie monitorizați pentru semnele prodromale ale hepatitei, cum sunt fatigabilitate, slăbiciune, stare generală de rău, anorexie, greață sau vărsături. Dacă apar aceste simptome sau se constată semne sugestive de afectare hepatică, tratamentul cu izoniazidă trebuie întrerupt, deoarece s-a raportat că utilizarea în continuare a medicamentului determină o formă mai severă de afectare hepatică.

Deoarece la pacienții cu vârsta peste 35 ani, există o frecvență mai mare de apariție a hepatitei asociate izoniazidei, la acest grup de vârstă, trebuie efectuată o determinare inițială a transaminazelor, apoi, cel puțin o dată pe lună în cursul tratamentului. Alți factori asociați cu o creștere a riscului de hepatită includ consumul zilnic de alcool etilic, boală hepatică cronică, utilizarea de droguri cu administrare intravenoasă și apartenența, în cazul sexului feminin, la rasa neagră sau hispanică.

În timpul tratamentului cu izoniazidă, se recomandă prudență la pacienți vârstnici, malnutriți, copii alăptați la sân, copii cu dietă carențială proteică, pacienți cu afecțiuni care predispun la neuropatii, care pot necesita suplimentarea tratamentului cu vitamina B6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece izoniazida are o oarecare activitate inhibitorie a monoaminooxidazei, pot să apară interacțiuni cu alimente care conțin tiramină (brânză, vin roșu). De asemenea poate fi inhibată diaminooxidaza, determinând astfel un răspuns exagerat (de exemplu, cefalee, hiperhidroză, palpitații, eritem facial tranzitor, hipotensiune

arterială) la alimente conținând histamină (de exemplu pește săritor, ton, alți pești tropicali). Pacienții cărora li se administrează izoniazidă trebuie să evite alimentele care conțin tiramină și histamină.

Asocierea izoniazidei cu pirazinamidă determină creșterea hepatotoxicității izoniazidei. Este necesară monitorizarea clinică și biologică a funcției hepatice. În cazul apariției hepatitei trebuie întreruptă administrarea izoniazidei. Aceleași efecte le pot avea și medicamentele cu rol de inductori enzimatici (de exemplu rifampicina, barbituricele) (vezi și pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de etionamidă și izoniazidă a crescut concentrația serică a izoniazidei atât la acetilatorii rapizi cât și la cei lenți. Dacă administrarea concomitentă este extrem de necesară se va administra suplimentar piridoxină și reacțiile adverse ale izoniazidei trebuie monitorizate (nevrită periferică, hepatotoxicitate, encefalopatie).

Nu se recomandă administrarea izoniazidei în asociere cu carbamazepină (determină creșterea concentrației plasmatică a carbamazepinei cu semne de supradozaj în urma inhibării metabolizării hepatice a carbamazepinei) sau cu disulfiram (tulburări de comportament și de coordonare).

Izoniazida crește efectul fenitoină și de asemenea inhibă metabolizarea primidonei.

Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă a izoniazidei. Se recomandă un interval de cel puțin 2 ore între administrarea acestora și izoniazidă.

Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al izoniazidei, datorită formării în cantități mari a metaboliților toxici ai izoniazidei. În cazul unor intervenții chirurgicale programate, se întrerupe cu prudență tratamentul cu izoniazidă cu o săptămână înaintea intervenției și nu se reia decât după 15 zile.

Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a izoniazidei. Mecanismul invocat este creșterea metabolizării hepatice a izoniazidei și scăderea metabolizării glucocorticoizilor.

Izoniazida determină scăderea concentrației plasmatică a ketoconazolului. Intervalul dintre administrarea celor două antibiotice trebuie să fie de cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația plasmatică a ketoconazolului și se vor ajusta dozele.

Asocierea izoniazidei cu stavudină crește riscul apariției neuropatiei periferice, prin cumulara reacțiilor adverse.

La unii pacienți, în timpul administrării în asociere a izoniazidei cu etionamidă, pot să apară accese maniacale, delir acut sau depresie (vezi și pct. 4.8).

Consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu izoniazidă crește riscul afectării hepatice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există studii clinice controlate privind administrarea izoniazidei în timpul sarcinii.

În timpul sarcinii, la femeile cu tuberculoză, se administrează medicamentele antituberculoase esențiale (deci și izoniazidă), exceptând streptomycină. Gravidei i se va administra 10-20 mg piridoxină pe zi. Instituirea tratamentului antituberculos nu reprezintă o indicație pentru avortul terapeutic. Nou-născutului i se va administra în mod profilactic izoniazidă timp de cel puțin trei luni după momentul vindecării mamei. Vaccinarea BCG a nou-născutului trebuie amânată până după terminarea chimioprofilaxiei. Nou-născutului i se va administra piridoxină.

Izoniazida Arena se excretă în lapte. Alăptarea este permisă, mama neîntrerupând tratamentul antituberculos.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au raportat cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul apariției reacțiilor neurologice trebuie manifestată prudență.

4.8 Reacții adverse

Frecvența apariției reacțiilor adverse la izoniazida nu este definită. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele la nivelul sistemului nervos și cele hepatice.

Tulburări ale sistemului nervos: neurotoxicitate, datorită deficitului de piridoxină și care se poate manifesta prin: neuropatie periferică (parestezii distale, în special la subnutriți, la alcoolici sau la acetilatorii lenți), nevrite, slăbiciune musculară, hiperreflexie, tulburări neuropsihice (hiperreactivitate, euforie, insomnie), convulsii. Neuropatia periferică este în general corelată cu doza, la o doză zilnică de 10 mg pe zi incidența este de 10-20%).

Tulburări psihice: la pacienții susceptibili, în special în cazul asocierii de etionamidă, pot să apară accese maniacale, delir acut sau depresie. (vezi și pct. 4.5).

Tulburări hepatobiliare: a fost observată creșterea relativ frecventă a valorilor serice ale transaminazelor (creștere moderată în 10-20% din cazuri), precum și cazuri rare de hepatită acută (cu sau fără icter), unele cazuri chiar severe. Hepatotoxicitatea este crescută în urma asocierii cu rifampicină (printr-un mecanism de inducție enzimatică) sau cu pirazinamidă. Și alte medicamente inductoare enzimatică pot avea același efect (barbiturice) (vezi și pct. 4.5). S-au mai raportat hiperbilirubinemie, bilirubinurie, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem, erupții cutanate tranzitorii (morbiliforme, maculopapulare, pruriginoase sau exfoliative), acnee.

Tulburări endocrine: ginecomastie.

Tulburări metabolice și de nutriție: hiperglicemie, acidoză metabolică, deficit de piridoxină.

Tulburări gastro-intestinale: anorexie, greață, vărsături, dureri epigastrice.

Tulburări hematologice și limfatice: poate să apară agranulocitoză, anemie (aplastică, hemolitică, sideroblastică), trombocitopenie, eozinofilie.

Tulburări cardiace: palpitații, tahicardie.

Tulburări vasculare: hipertensiune arterială, vasculită.

Tulburări oculare: vedere înceteșată, scăderea acuității vizuale, nevrită și atrofie optică.

Alte reacții: febră, anorexie, mialgii, artralgii, limfadenopatie, sindrom reumatoid, algodistrofie (sindrom umăr-mână), sindrom lupic, constipație, disurie, iritații gastrice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Doza letală maximă este 200 mg/kg.

Absorbția unor doze mari de izoniazidă determină simptome precum greață, vărsături, vertij, tulburări

vizuale, halucinații, în intervalul a ½-3 ore. Se poate instala și comă convulsivă, cu anoxie care poate fi letală.

În cazul supradozajului se poate instala acidoză metabolică, cetonurie și hiperglicemie.

Tratamentul supradozajului necesită internare într-un centru specializat: corectarea acidozei, resuscitare cardio-respiratorie, administrare de anticonvulsivante și de doze mari de piridoxină. În cazurile severe, pacienții pot fi hemodializați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicobacteriacee, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, hidrazide, codul ATC: J04AC01.

Isoniazida este hidrazida acidului izonicotinic având o structură similară piridoxinei (vitamina B6) și o acțiune micobacterică selectivă și intensă, pe bacili intra și extracelulari aflați în diviziune. Acționează prin inhibarea sintezei unor acizi grași cu lanț lung (acizi micolici), precursori ai acidului izonicotinic, componenta esențială a peretelui micobacteriilor. Isoniazida este un promedament, fiind activată de KatG, o peroxidază micobacteriană. Datorită frecvenței mari de apariție a bacililor rezistenți în condițiile tratamentului unic cu izoniazidă, aceasta se administrează în scheme polichimioterapice.

Isoniazida nu prezintă o acțiune antibacteriană semnificativă împotriva microorganismelor, cu excepția micobacteriilor.

Prevalența rezistenței bacteriene dobândite poate varia în funcție de zona geografică și de timp pentru anumite specii.

Specii sensibile: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Specii moderat sensibile: *Mycobacterium kansasii*.

Specii rezistente: micobacterii atipice, cu excepția *Mycobacterium kansasii*.

Mecanism de instalare a rezistenței:

Atât rezistența naturală, cât și rezistența dobândită a *M. tuberculosis* la izoniazidă a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*. *In vitro*, rezistența la izoniazidă se dezvoltă treptat. Mecanismul pare că ar avea legătură cu insuficienta penetrare a medicamentului sau cu rezistența bacteriană în sine.

Dacă izoniazida este administrată în tratamentul tuberculozei în monoterapie, rezistența la speciile inițial sensibile se dezvoltă rapid.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă este atinsă în 1-2 ore. După 3 ore, concentrația plasmatică eficace este de 1-2 μg/ml.

Distribuție

Isoniazida se distribuie bine în țesuturi, organe, salivă, spută, fecale, la nivel intestinal, la nivel cerebro-spinal, peritoneal și pleural.

Isoniazida se leagă în proporție redusă de proteinele plasmatiche, iar excreția în laptele matern a fost demonstrată de concentrațiile echivalente cu concentrațiile plasmatiche materne, ceea ce corespunde unei ingestii cotidiene de către sugar a 5 mg de izoniazidă (corespunzător unei jumătăți din doza terapeutică a copilului).

Metabolizare

Isoniazida este metabolizată în special prin acetilare în acetilizoniazidă. Procesul de acetilare al izoniazidei prezintă determinism genetic (există acetilatori lenți și acetilatori rapizi). Timpul de înjumătățire plasmatică poate varia, în aceste condiții, între 1-6 ore. Determinarea vitezei acetilării permite administrarea fiecărui

pacient a celei mai mici doze active: această doză este de 3 mg/kg pentru acetilatorii lenți și de 6 mg/kg pentru acetilatorii rapizi.

Isoniazida se leagă în proporție de 4-30 % de proteinele plasmatică.

Acetilizoniazida este hidrolizată și apoi parțial transformată într-un metabolit instabil. Acest metabolit este responsabil de hepatotoxicitatea izoniazidei.

Excreție

Excreția se face sub formă activă în proporție de 10-30 % (acetilare rapidă sau lentă) în urină, iar sub formă metabolizată prin bilă.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență hepatică sau cu insuficiență renală severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al izoniazidei poate fi prelungit.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că, la un număr de specii de șoareci, izoniazida determină apariția tumorilor pulmonare. Cu toate acestea, la om, izoniazida nu are potențial carcinogen sau tumorigen.

Studii efectuate la șobolan și iepure au arătat că izoniazida poate fi embriocidă. Isoniazida nu este teratogenă la șoarece, șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Celuloză microcristalină PH 101
Povidonă K 30
Stearat de magneziu
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din film PVC opac/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 5 blistere din film PVC opac/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 150 blistere din film PVC opac/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A

Str. Ștefan Mihăileanu, nr 31, sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12629/2019/01-02-03

12630/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2014.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.