

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isoniazidă Atb 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține izoniazidă 300 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă până la alb-gălbuie, rotunde, plate, având marcată pe o față o linie mediană (nu are rol de divizare în două părți egale).

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

- Tratamentul tuberculozei active pulmonare sau extrapulmonare în asociere cu alte tuberculostatice;
- Tratamentul primoinfecției tuberculoase simptomatice;
- Excepțional, în tratamentul infecțiilor micobacteriene atipice sensibile (sensibilitate determinată prin concentrația minimă inhibitoare). Acest tratament se bazează pe o asociere de antibiotice active;
- Profilaxia tuberculozei.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Regimul terapeutic în tratamentul tuberculozei este standardizat (conform programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei-2015).

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

Doza maximă zilnică admisă de izoniazidă este de 300 mg în regimul 7/7 și 900 mg în regimul 3/7.

Copii: 5 - 10 mg/kg/zi, fără a depăși 300 mg/zi.

La copiii peste 25 kg se recomandă administrarea dozelor recomandate la adulți.

Nu trebuie administrată la copii cu vârsta sub 6 ani, din cauza formei farmaceutice, decât după sfârâmarea și dizolvarea comprimatului în apă; pentru creșterea complianței, în apă se poate adăuga un îndulcitor.

Vârșnici: nu este recomandată reducerea dozelor la vârstnici.

În caz de insuficiență hepatică cronică se vor reduce dozele la 100-200 mg/zi.

În caz de insuficiență renală severă, nu se vor depăși 300 mg/zi. Se va ține cont de clearance-ul de creatinină:

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 cazul insuficienței renale severe, la pacienții dializați, izoniazida se va administra la sfârșitul sedinței de hemodializă. (vezi și cap. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Tratamentul cu Isoniazidă Atb trebuie urmat întreaga perioadă recomandată de medic. Nu se va întrerupe tratamentul prematur datorită riscului de apariție a rezistenței, precum și a reactivării bolii.

Mod de administrare

Isoniazida Atb se va administra oral, într-o singură priză, dimineața, cu 30 de minute înainte de masă. În general, în cazurile noi de tuberculoză pulmonară sau extra-pulmonară, tratamentul cuprinde o fază inițială care durează două luni cu administrarea zilnică a izoniazidei alături de rifampicină, etambutol, pirazinamidă. Această fază este urmată de o fază de continuare în care izoniazida se administrează timp de 4 luni, 3 zile pe săptămână, alături de rifampicină.

Isoniazida Atb este utilizată și în chimioprofilaxie. Chimioprofilaxia constă în monoterapie cu izoniazidă, administrată zilnic (7/7) 10 mg/kg/zi sau 200 mg/m² suprafață corporală la copii, 5 mg/Kg/zi, la adulți, (maxim 300 mg/zi) timp de cel puțin 6 luni.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza efectului hepatotoxic al izoniazidei (în special în cursul primelor trei luni de tratament, și mai ales în asocieră cu rifampicina și pirazinamida), se recomandă monitorizarea regulată a funcțiilor hepatice (teste de citoliză), săptămânal în prima lună, apoi lunar în lunile următoare de tratament. O creștere moderată a valorilor enzimelor hepatice (< 3 x limita superioară a intervalului de normalitate – LSN) nu necesită întreruperea tratamentului. În cazul constatării creșterii valorilor transaminazelor hepatice de 5 x LSN, se va întrerupe tratamentul tuberculostatic, până la normalizarea valorilor acestora, după care se reia tratamentul antituberculos. Atitudinea va fi individualizată în funcție de fiecare pacient. Se recomandă administrarea tratamentului sub directă observație medicală, pe toata durata acestuia.

Hepatita severă, uneori letală poate apărea, chiar după mai multe luni de tratament. Riscul dezvoltării hepatitei crește la pacienții peste 35 de ani și în cazul: consumului cronic de alcool, preexistenței unei boli hepatice cronice, utilizării de droguri cu administrare intravenoasă și apartenenței, în cazul sexului feminin, la rasa neagră sau hispanică. De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele prodromale ale hepatitei, cum sunt oboseală, 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.

Pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați cu atenție deoarece izoniazida poate modifica nivelul glucozei serice.

Din cauza riscului de apariție a neuropatiei periferice se recomandă examinare neurologică regulată și administrarea cu prudență, în special la pacienții alcoolici, malnutriți, diabetici sau cu insuficiență renală. Isoniazida este metabolizată prin acetilare, cale metabolică variabilă în funcție de pachetul genetic. „Acetilatorii lenți” pot fi mai susceptibili la apariția neuropatiei periferice indusă de izoniazidă. Totuși, ajustarea dozelor nu este necesară în cea mai mare parte a cazurilor.

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.

La pacienții care primesc concomitent stavudină, există un risc crescut de neuropatie periferică.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică: La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu este necesară reducerea dozelor. Pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 10 ml/min) și status de acetilatori lenți necesită o reducere a dozei cu 100 mg, în vederea menținerii unui nivel plasmatic de 1mcg/ml. În cazul pacienților cu afecțiuni hepatice non-tuberculoase potențialele riscuri ale administrării izoniazidei trebuie evaluate comparativ cu beneficiile așteptate de la tratamentul tuberculozei.

O atenție deosebită trebuie acordată, de asemenea, pacienților alcoolici cu hepatită preexistentă. Au fost raportate convulsii și reacții psihotice la acești pacienți, în special în cazul acelor care au mai prezentat astfel de semne. Acest tip de manifestări se remită rapid la întreruperea administrării medicamentului. Prin urmare, administrarea izoniazidei trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu boli convulsive și la cei cu psihoze maniacale și hipomaniacale.

Pacienții cu hipersensibilitate la etionamidă, pirazinamidă, niacină (acid nicotinic) sau alte medicamente înrudite pot fi hipersensibili la acest medicament.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea izoniazidei cu pirazinamidă determină creșterea hepatotoxicității. Este necesară monitorizarea clinică și biologică a funcției hepatice. În cazul apariției hepatitei se va întrerupe administrarea de izoniazidă. Creșterea efectului hepatotoxic poate fi determinată și de medicamentele cu rol de inductori enzimatici (de exemplu rifampicina, barbituricele), acetaminofen, paracetamol.

Nu se recomandă administrarea de izoniazidă împreună cu carbamazepină și valproat (creșterea concentrației plasmatice a acestora cu semne de supradozaj în urma inhibării metabolismului lor hepatic) sau disulfiram (tulburări de comportament și de coordonare). Isoniazida crește efectul fenitoină și de asemenea inhibă metabolismul primidonei.

Isoniazida scade metabolismul hepatic al benzodiazepinelor, cu creșterea concentrației lor plasmatice. Pacienții vor trebui monitorizați în ceea ce privește semnele de toxicitate, iar dozele de benzodiazepină ar trebui ajustate corespunzător.

Utilizarea concomitentă a izoniazidei cu alte medicamente neurotoxice se va evita din cauza sumării neurotoxicității.

Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă a izoniazidei. Administrarea acestora se va face la distanță de izoniazidă (mai mult de 2 ore, dacă este posibil).

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

Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a izoniazidei. Mecanismul invocat este creșterea metabolismului hepatic al izoniazidei și scăderea metabolismului glucocorticoizilor.

Isoniazida determină scăderea concentrația plasmatice a ketoconazolului. Administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de ketoconazol și se vor ajusta dozele.

Asocierea de izoniazidă cu stavudin crește riscul apariției neuropatiei periferice prin cumulara reacțiilor adverse.

Pe un teren predispozant, în cursul asocierii de izoniazidă cu etionamidă, pot să apară accese maniacale, delir acut sau depresie. (vezi și cap. 4.8.Reacții adverse). 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).

Utilizarea concomitentă a izoniazidei și a anticoagulantelor de tipul warfarină poate inhiba metabolismul anticoagulantelor, determinând creșterea concentrației lor plasmatică, cu risc crescut de hemoragie. În aceste condiții este necesară monitorizarea INR.

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

Deoarece izoniazida are o oarecare activitate inhibitorie a monoaminooxidazei, pot să apară interacțiuni cu alimente care conțin tiramină (brânză, vin roșu, etc.) 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 ton, pești tropicali).

Pacienții cărora li se administrează izoniazidă trebuie să evite alimentele care conțin tiramină și histamină.

Izoniazida poate determina un răspuns fals pozitiv la dozarea glucozei urinare prin testele cu sulfat de cupru; se vor efectua teste enzimatică la pacienții care iau izoniazidă.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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.

Alăptarea

Izoniazida se excretă în laptele matern. Nu au fost raportate reacții adverse la copiii a căror mame au fost sub tratament cu izoniazidă. Administrarea de izoniazidă în timpul alăptării se va face după evaluarea raportului risc/beneficiu.

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

Izoniazida are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Izoniazida poate determina apariția reacțiilor neurologice, astfel încât acest medicament se va utiliza cu prudență dacă aceste reacții pot fi asociate cu un risc.

4.8. Reacții adverse

Terminologia de mai jos este folosită pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse apar mai ales în cazul administrării de doze mari sau la acetilatorii lenți – care acumulează doze mari intraplasmatic – și constau în tulburări ale sistemului nervos și tulburări hepatobiliare.

Tulburări hematologice și limfatice:

-cu frecvență necunoscută: poate să apară agranulocitoză, anemie (aplastică, hemolitică, sideroblastică), trombocitopenie, leucopenie;

Tulburări metabolice și de nutriție:

-cu frecvență necunoscută: hiperglicemie, acidoză metabolică, deficit de piridoxină, pelagră (deficit de niacină);

Tulburări psihice:

-mai puțin frecvente: tulburări de memorie, psihoză toxică
-cu frecvență necunoscută: confuzie, dezorientare, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos:

-foarte frecvente: neuropatia periferică, de obicei precedată de parestezia picioarelor și mâinilor. Frecvența de apariție este dependentă de doză și de predispoziția pacientului (malnutriție, alcoolism, diabet). Administrarea concomitentă de piridoxină reduce substanțial acest risc (vezi pct. 4.4.)
-mai puțin frecvente: convulsii, encefalopatie cronică
-cu frecvență necunoscută: amețea, cefalee, tremurături, vertij, hiperreflexie.

Tulburări oculare:

-cu frecvență necunoscută: vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale, nevroză și atrofie optică;

Tulburări cardiace:

-cu frecvență necunoscută: palpitații, tahicardie;

Tulburări vasculare:

-cu frecvență necunoscută: hipertensiune arterială, **vasculită**;

Tulburări gastro-intestinale:

-cu frecvență necunoscută: anorexie, greață, vărsături, dureri epigastrice, constipație, flatulență, gură uscată, iritații gastrice, **pancreatită**.

Tulburări hepatobiliare:

-cu frecvență necunoscută: a fost observată creșterea tranzitorie a transaminazelor (creștere moderată în 10-20% din cazuri),
-mai puțin frecvente: **hepatită** acută (cu sau fără icter), unele cazuri chiar severe.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

-rare: **neecroliză epidermică toxică, eozinofilie și simptome sistemice**,
-cu frecvență necunoscută: eritem multiform, erupții cutanate (morbiliforme, maculopapulare, pruritice sau exfoliative), purpură;

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

-cu frecvență necunoscută: mialgii, artralгии, limfadenopatie, sindrom reumatoid, algodistrofie (sindrom umăr-mână), sindrom lupic;

Tulburări renale și ale căilor urinare:

-cu frecvență necunoscută: retenție urinară, nefrotoxicitate, inclusiv nefrită interstițială.

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

-cu frecvență necunoscută: ginecomastie;

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

-cu frecvență necunoscută: febră.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

Doza maximă letală este 200 mg/kg.

Simptome:

Absorbția unor doze masive duce la apariția de: greață, vărsături, vertij, tulburări vizuale, halucinații, în intervalul a ½ oră -3 ore. Se poate instala și comă convulsivă, cu anoxie care poate fi letală.

În caz de supradozaj se poate instala acidoză metabolică, cetonurie și hiperglicemie.

Tratament:

Tratamentul supradozajului cu izoniazidă necesită internare într-un centru specializat: corectarea acidozei, reanimare cardio-respiratorie, administrare de anticonvulsivante și de doze mari de piridoxină. Acidoza metabolică poate necesita administrare de perfuzii cu soluție de bicarbonat de sodiu. 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.

Izoniazida este hidrazida acidului izonicotinic având o structură similară piridoxinei (vitamina B6) și o acțiune micobactericidă 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. Izoniazida este un promedicament, fiind activată de KattG, o peroxidază micobacteriană. Datorită frecvenței mari de apariție a bacililor rezistenți în condițiile tratamentului unic cu izoniazidă, aceasta se administrează în scheme polichimioterapice.

Izoniazida 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*.

Mecanismul 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 vivo, rezistența la izoniazidă se dezvoltă treptat. Mecanismul se pare că are legătură cu insuficienta penetrare a medicamentului sau cu rezistența bacteriană în sine. Rezistența la speciile inițial sensibile se dezvoltă rapid dacă izoniazida este administrată singură în cadrul tratamentului tuberculozei. Totuși, se pare că dezvoltarea rezistenței nu este o problemă majoră în cazul terapiei de prevenție.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrarea orală, nivelul maxim al concentrației izoniazidei este atins în 1-2 ore. După 3 ore, nivelul seric eficace este între 1-2 μg/ml.

Distribuție:

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

Izoniazida se leagă în proporții reduse de proteinele plasmatică, iar pasajul în laptele matern a fost demonstrat de concentrațiile echivalente cu concentrațiile plasmatică maternelă, ceea ce corespunde unei ingestii cotidiene de către sugar de 5 mg de izoniazidă (corespunzător unei jumătăți din doza terapeutică a copilului).

Metabolizare:

Izoniazida 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 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.

Izoniazida 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.

Eliminarea:

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți:

Timpul de înjumătățire plasmatic al izoniazidei poate fi prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică sau în cazul celor cu insuficiență renală severă.

5.3. Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că izoniazida determină apariția tumorilor pulmonare la un număr de specii de șoareci. Totuși izoniazida nu are potențial carcinogen sau tumorigen la oameni.

Studii realizate pe șobolani și iepuri au arătat că izoniazida poate fi embriocidă. Izoniazida nu este teratogenică la șoareci, șobolani sau iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

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, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 150 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr.1,
707410 Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8968/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2016