



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

Comprimate

Isoniazidă Atb 300 mg se prezintă sub formă de comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la alb-gălbuie având marcată pe o față o linie mediană.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

- Tratamentul tuberculozei active pulmonare sau extrapulmonare;
- 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

Regimul terapeutic în tratamentul tuberculozei este standardizat (conform programului Național de Control al Tuberculozei).

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

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

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

Vârstnici: nu este recomandată reducerea dozelor la vârstnici.

În caz de insuficiență hepatică se vor reduce dozele.

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, Isoniazidă Atb se va administra la sfârșitul sesiunii 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.

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 și cuprinde 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.

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

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la izoniazidă sau la oricare din excipienți.
- Insuficiență hepatică severă

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită 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 ($< 3 \times$ limita superioară a intervalului de normalitate – LSN) nu necesită întreruperea tratamentului. În cazul constatării creșterii valorilor transaminazelor hepatice de $5 \times$ 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.

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

Izoniazida 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.

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 acelora care au mai prezentat astfel de semne. Acest tip de manifestări se remit 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.

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 Izoniazidei Atb. Creșterea efectului hepatotoxic poate fi determinată și de medicamentele cu rol de inductori enzimatici (ex. rifampicina, barbituricele). (vezi cap. 4.8. Reacții adverse)

Nu se recomandă administrarea Izoniazidă Atb împreună cu carbamazepină (creșterea concentrației plasmatice a carbamazepinelor cu semne de supradoză în urma inhibării metabolismului hepatic al carbamazepinei) sau disulfiram (tulburări de comportament și de coordonare). Izoniazida crește efectul fenitoiniei și de asemenea inhibă metabolismul primidonei.

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 Isoniazidă Atb 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 Atb scade concentrația plasmatică 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 adapta dozele.

Asocierea Isoniazidă Atb cu stavudin crește riscul apariției neuropatiei periferice.

Pe un teren predispozant, în cursul asocierii Isoniazidă Atb cu etionamidă, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii. (vezi și cap. 4.8.Reacții adverse).

Consumul de alcool în timpul administrării de Isoniazidă Atb crește riscul afectării hepatice.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Isoniazida este considerată, în general, a fi sigură în sarcină, dar există totuși posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor fetale în cazul administrării de izoniazidă în prima parte a sarcinii. Dacă sarcina nu poate fi exclusă, se vor avea în vedere potențialele riscuri comparativ cu beneficiile tratamentului cu izoniazidă. Se recomandă administrarea suplimentară a piridoxinei (vitamina B6) la mamă, pentru a evita apariția la nou născut a reacțiilor neurologice.

Isoniazida este excretată în laptele matern, atingând concentrații echivalente cu concentrația plasmatică a mamei (6-12 mcg/ml), ceea ce conduce la o ingestie echivalentă la copil de 2 mg/kg corp/zi. Alăptarea nu este recomandată în cursul tratamentului cu izoniazidă, datorită posibilelor reacții neurologice care pot apărea la sugar.

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 sau de a folosi utilaje în timpul tratamentului cu Isoniazidă Atb. Totuși, datorită posibilității apariției reacțiilor neurologice, trebuie manifestată prudență.

4.8. Reacții adverse

Frecvența apariției reacțiilor adverse la izoniazidă nu este definită. 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: poate să apară agranulocitoză, anemie (aplastică, hemolitică, sideroblastică), trombocitopenie, eozinofilie;

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

Tulburări psihice: Pe un teren predispozant, în special în cursul asocierii cu etionamidă, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii. (vezi și cap. 4.5.Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Tulburări ale sistemului nervos: Neurotoxicitatea apare datorită deficitului de piridoxină și se poate manifesta prin: neuropatie periferică (parestezii distale, mai ales la persoanele subnutrite, 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/zi incidența este de 10-20%, poate fi prevenită prin administrarea de piridoxină.

Tulburări oculare: vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale, nevrită și atrofie optică;

Tulburări cardiace: palpitații, tahicardie;

Tulburări vasculare: hipertensiune arterială, vasculită;

Tulburări gastro-intestinale: anorexie, greață, vărsături, dureri epigastrice, constipație și iritații gastrice;

Tulburări hepatobiliare: A fost observată creșterea relativ frecventă a 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 rifampicina (printr-un mecanism de inducție enzimatică) sau cu pirazinamida, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente,



malnutriție, vârstnici sau cei cu vârste foarte mici. În cazul în care creșterea transaminazelor depășește 3 x LSN tratamentul trebuie întrerupt.

Și alți inductori enzimatici pot avea același efect (barbiturice) (vezi și cap. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). S-au mai raportat hiperbilirubinemie, bilirubinurie, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem multiform, erupții cutanate (morbiliforme, maculopapulare, pruritice sau exfoliative) și rareori sindrom lupoid, pelagră, purpură;

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: mialgii, artralгии, limfadenopatie, sindrom reumatoid, algodistrofie (sindrom umăr-mână), sindrom lupic;

Tulburări renale și ale căilor urinare: disurie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului: ginecomastia;

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: febră, anorexie;

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 ½-3 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 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. Cod Atc: J04AC01.

Izoniazida 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. 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 materne, 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

1136/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - noiembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2012

