

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****RIMICID®****РИМИЦИД®****2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

2 ml инжекционен разтвор съдържа лекарствено вещество isoniazid - 50 mg (25 mg/ml – 2 ml).

Помощни вещества виж т. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Показания**

В комбинирана терапия на: всички форми на активна туберкулоза с и без бацилоотделяне при деца и възрастни (вкл. туберкулозен менингит); туберкулоза в съчетание с други заболявания - карцином, СПИН; микобактериози, когато е затруднена или невъзможна пероралната употреба.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Начин на приложение – *интрамускулно*

След въвеждане на изониазид се препоръчва съблюдаване на постелен режим в продължение на 1 – 1,5 часа.

Дозирането е индивидуално в зависимост от характера и формата на заболяването, както и от поносимостта към лекарствения продукт.

**Лечение**

**Пациенти с нормална бъбречна функция**

Интрамускулно

**Възрастни** - 5 mg/kg еднократно дневно или 15 mg/kg два-три пъти седмично.

**Деца** – 10-20 mg/kg еднократно дневно или 20-40 mg/kg два-три пъти седмично.

**Бързи ацетилятори** – препоръчва се средна дневна доза 6 mg/kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	1-0728 / 01.10.04
	Подпис: <i>[Signature]</i>
4/7 08. 07	



**Бавни ацетилатори** – препоръчва се средна дневна доза 3 mg/kg. При бавните ацетилатори дозата трябва така да се определи така, че плазмената концентрация на изониазид да е по-малко от 1 mcg за ml, измерена 24 часа след последната доза.

**Максимална дневна доза** – 300 mg.

При туберкулозен менингит дозата може да бъде повишена до 30 mg/kg. Лечението е продължително.

При бременност, при пациенти с тежки форми на кардио-пулмонална инсуфициенция, артериална хипертензия, ИБС, атеросклероза в напреднала форма, заболявания на нервната система, бронхиална астма, псориазис, обострена екзема, микседем се препоръчва да не се превишава дневна доза от 10 mg/kg.

**Пациенти над 65 годишна възраст** – първоначално се оценява функцията на бъбреците. При нарушена функция виж дозировка при нарушена бъбречна функция.

**Пациенти с нарушена чернодробна функция**

При пациенти с чернодробни нарушения дозата се редуцира с 50 % с оглед потенциалната хепатотоксичност.

**Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Необходимо е бъбречната функция да бъде мониторирана. Не се изисква коригиране на дозата при плазмената концентрация на креатинина по-малка от 6 mg/100 ml. При по-тежко нарушение на бъбречната функция се прилага адекватна доза в зависимост от креатининовия клирънс и серумното ниво на креатинина.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към изониазид или етионамид, пиразинамид, ниацин и други химически сходни с тях продукти (съществува кръстосана чувствителност), свръхчувствителност към метил парахидроксибензоат;
- Тежки форми на алкохолизъм;
- Тежки нарушения на чернодробната функция;
- Тежки нарушения на бъбречната функция;
- Епилепсия или други гърчови състояния;
- Полиомиелит в анамнезата.



**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

- Преди терапия с изониазид е необходимо да се оцени бъбречната функция, да се определят ендогенния клирънс на креатинина и серумната му концентрация.
- Изониазид трябва да се назначава с особено внимание при пациенти с предразположеност към гърчове, при данни от анамнезата за психоза, чернодробни или бъбречни нарушения;
- При пациенти с риск от развитие на невропатия или пиридоксинов дефицит (пациенти с диабет; алкохолизъм; недोхранване; уремия; бременност; HIV-инфекция) към лечението е необходимо да се добави пиридоксин в дневни дози 10 до 50 mg.
- По време на лечението с изониазид пациентите трябва да бъдат информирани за първите признаци на евентуална чернодробна дисфункция. При наличие на клинични данни за хепатит, като чувство на умора, анорексия и гадене лечението с изониазид се преустановява;
- Периодично през 30 дни трябва да се мониторира чернодробните функции чрез проследяване стойностите на серумните трансминази, билирубин и алкална фосфатаза.
- В редки случаи, при прогресираща хипербилирубинемия и нарастващи стойности на алкалната фосфатаза се налага спиране на лечението с изониазид.
- Изключително рядко са наблюдавани случаи на хепатити с фатален край вследствие чернодробна некроза, в резултат на недиагностицирани до този момент хепатобилиарни заболявания. Рискът се увеличава с напредване на възрастта.
- На пациентите, провеждащи терапия с изониазид се препоръчва периодичен офталмологичен контрол.
- Изониазид не се прилага като монотерапия, за да се избегне развитието на устойчиви към лекарственото вещество щамове.
- В единични случаи изониазид може да индуцира антинуклеарни антитела, което да доведе до поява на системен лупус еритематозес.



- При новородени и недоносени деца се удължава елиминационният полуживот на изониазид, което налага стриктно и внимателно дозиране.
- Лекарственият продукт съдържа метил парахидроксибензоат, който може да причини реакции на свръхчувствителност от забавен тип. Рядко предизвиква незабавна реакция с уртикария и бронхоспазм.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

- Рискът от хепатотоксичност се повишава при едновременен прием на изониазид с рифампицин или други потенциално хепатотоксични продукти.
- Изониазид може да потисне чернодробния метаболизъм на голям брой лекарства и в някои случаи да повиши токсичността им. Поради тези причини изониазид не трябва да се приема едновременно с карбамазепин, етосукцимид, фенитоин, диазепам, теофилин, циклосерин, варфарин.
- Изониазид може да намали серумната концентрация на кетоконазол и съответно неговата ефективност.
- Едновременният прием на изониазид със дисулфирам може да предизвика атаксия или психични разстройства, поради промени в метаболизма на допамин.
- Кортикостероидите могат да засилят чернодробния метаболизъм и/или екскрецията на изониазид и по този начин да намалят неговата плазмена концентрация и ефективност особено при бързите ацетилатори.
- Метаболизмът на изониазид може да се ускори при хроничен алкохолизъм, вследствие на което се понижава ефективността от лечението. Алкохолиците са с повишен риск от развитие на периферни невропатии и нежелани ефекти от страна на черния дроб.
- Палпитации, главоболие, конюнктивално дразнене, тахикардия, тахипное, засилено потоотделяне са наблюдавани при прием на изониазид след консумация на сирене, червено вино, някои видове риба. Вероятната причина е кумулиране на тирамин или хистамин, което повишава опасността от хипертонични кризи и анафилаксия.



#### **4.6. Бременност и кърмене**

**Бременност** - Изониазид е подходящ за лечение на туберкулоза при бременни жени. По време на бременност препоръчваната дневна доза е 10 mg/kg. При необходимост от лечение с изониазид едновременно се провежда профилактика на нежелани реакции с пиридоксин.

**Кърмене** - Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при употреба на изониазид по време на кърмене. Необходимо е внимателно да се наблюдават кърмачетата за поява на евентуални нежелани и токсични реакции.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не е приложимо. Прилага се в болнична обстановка.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Когато се използва в терапевтични дози изониазид е с добра поносимост. Рискът от поява на нежелани лекарствени реакции е повишен при бавните ацетилатори. Най-честите нежелани лекарствени реакции са от страна на нервната система и черния дроб.

##### Кръв и заболявания на лимфната система

Много рядко могат да се наблюдават агранулоцитоза, хемолитична или апластична анемия, тромбоцитопения, еозинофилия.

##### Нарушения на имунната система

Лицата, показали свръхчувствителност към етионамид, пипразинамид и други химически сходни продукти, показват по-висок риск от развитие на прояви на свръхчувствителност към изониазид поради наличие на кръстосана алергия.

Има съобщения за наблюдавани пурпура и ревматоидни реакции (lupus-like симптом, артралгии, ревматичен синдром, пневмонит).

##### Метаболитни и хранителни нарушения

Рядко - пелагра, хипергликемия.

##### Неврологични нарушения

Периферната невропатия е дозозависима нежелана реакция и варира от 2 % до 20 %. По-често невропатия се появява при болни с туберкулоза, съчетана с други заболявания с предшестващо засягане на периферната нервна система.



уремия, при бременни, алкохолизъм, непълноценно хранене, онкологично болни. Понякога е възможно потискане на дихателния център, рядко ступор, кома. За предотвратяване на тези нежелани реакции се препоръчва едновременен прием на изониазид с витамин В6. Рядко се наблюдава хиперрефлексия.

#### Ушни и лабиринтни нарушения

В редки случаи – вертиго.

#### Гастроинтестинални нарушения

Рядко се наблюдават: гадене, повръщане, сухота в устата, констипация.

#### Хепато-билиарни нарушения

При 10-20% от пациентите се наблюдава транзиторно повишаване на стойностите на чернодробните ензими обикновено в първите няколко месеца от началото на лечението.

Изключително рядко са наблюдавани фатални изходи от хепатит вследствие чернодробна некроза.

#### Бъбречни и урологични нарушения

Рядко - ретенция на урината.

#### Репродуктивна система

Рядко се наблюдава гинекомастия.

#### Постмаркетингови наблюдения

От постмаркетинговите наблюдения липсват съобщения за сериозни или неочаквани нежелани реакции. В единични случаи е регистриран бързопреходен обрив, който отзвучава след приложение на антихистаминови продукти.

### **4.9. Предозиране**

Дози от 2 до 3 g изониазид са потенциално токсични. Дози от 10 до 15 g могат да бъдат фатални без прилагане на адекватна терапия. Възможно е симптомите на предозиране да не се проявят и наблюдават в първите 2 часа.

Предозирането се проявява с два основни синдрома: церебрален и кардио-васкуларен.

Церебралният синдром включва следната клинична симптоматика: възбуда, делир, мидриаза, усилен рефлекс, главоболие, тремор, пристъпи от тонично-клонични



гърчове, а в тежките случаи - сопор и кома, парализа на дихателните и вазомоторните центрове.

Кардио-васкуларният синдром се проявява с хипотония и колапсни състояния, изпотяване, чувство на затопляне, еритема на лицето, ЕКГ - данни за хипоксия.

#### **Лечение:**

Специфичен антидот е витамин В<sub>6</sub> във високи дози – първоначално се прилага интравенозно в доза, еквивалентна на приетата доза изониазид. В случай, че не е известно приетото количество изониазид, се прилагат 5 g пиридоксин интравенозно. При необходимост дозата се повтаря на интервали от 5 до 30 мин.

Пиридоксин може да се приложи в еднократна интравенозна инфузия в 5% глюкоза в продължение на 30 до 60 минути. Няма определена максимална доза за пиридоксин. В продължение на 1 час може да бъде приложена доза от 70 до 357 mg/kg.

Провежда се форсирана диуреза със слабо алкализиране на урината, противошоково лечение; диализа (перитонеална, хемодиализа или карбохемоперфузия), дихателна реанимация и кислородотерапия. Прилагат се симптоматични средства (diazepam интравенозно – при гърчове).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група** - Антимикобактериални продукти. Лекарства за лечение на туберкулоза. Хидразиди.

**АТС code** – J04A C 01.

Изониазид има бактерицидно действие върху микобактерии в активен метаболизъм и бактериостатично - върху микобактерии в латентно състояние. Действа едновременно върху вътреклетъчните и върху извънклетъчните туберкулозни микобактерии. Конкурира никотинамид в биосинтеза на NAD и се свързва избирателно с тирозиновите остатъци в нуклеиновите аминокиселини. Превръща се в изоникотинова киселина, която се инкорпорира в дефектен NAD. Свързва в хелатен комплекс медните йони, необходими за виталността на туберкулозните микобактерии. Нарушава каталазната и пероксидазната активност на микобактериите. Образува хидразони с пиридоксала, пирогроздената киселина и



други карбонилни съединения, играещи роля в метаболизма на туберкулозните микобактерии. Инхибира синтеза на ДНК и вторично - на РНК.

Въпреки че механизмите на действие не са съвсем уточнени, изониазид инхибира ключов механизъм в биосинтезния път на миколовите киселини, важна съставка на микобактериалната стена. При контакт с изониазид микобактериите търпят значителни морфологични промени на ниво липидна мембрана.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

**Резорбция** - Изониазид се резорбира много бързо след интрамускулно приложение. След парентерално приложение серумна пикова концентрация от 3-5 g/ml се достига за 1 час.

**Разпределение** - Изониазид се свързва слабо с плазмените протеини - от 0 до 10 %. Ликворната му концентрация е от 50 до 100 %. Разпределя се в плевралното и асцитно съдържимо, цереброспиналната течност, казеозни материали, слонка, кожа, мускули. Повлиява туберкулозните микобактерии в макрофагите. Вариациите в серумните концентрации, кинетика и ацетиращ ефект не повлияват изхода от лечението.

**Метаболизъм** - Метаболизмът е чрез Р 450- оксидазна система (70-90 %), главно чрез ацетиране в черния дроб и отделяне на метаболитите през бъбреците. Степента на ацетиране в черния дроб е генетично (фенотипно) обусловена и се различават бързи и бавни ацетилатори. Бавните ацетилатори са по-чувствителни към високите концентрации, дават по-често нежелани реакции, например периферна полиневропатия. В Европа и Северна Америка 45-60 % от хората се класифицират като бавни ацетилатори.

**Екскреция** - Малко количество изониазид се елиминира непроменен през бъбреците, поради което е необходимо да се проследява креатининовият клирънс. За пациенти с остро чернодробно увреждане се редуцира дозата с 50 % с оглед потенциалната хепатотоксичност. Продуктът се диализира при перитонеална и хемодиализа, поради което прилагането му трябва да бъде след диализата.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**





В експериментални условия върху мишки е установена поява на белодробни тумори. Няма данни за мутагенност върху човешки лимфоцити в условия ин виво след прилагане на терапевтични дози.

Няма данни за канцерогенност при хора.

В опити, проведени върху животни е установено, че изониазид предизвиква промени в ембрионите и фетусите. При клинични изпитвания, проведени при бременни жени по-малко от 1% от новородените/фетусите показват отклонения от страна на ЦНС след терапия с изониазид.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Methyl parahydroxybenzoate, water for injections.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

5 (пет) години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

В оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C.

Да не се замразява!

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

#### **Първична опаковка**

Ампули от кафяво стъкло I-ви хидролитичен клас по 2 ml – 50 mg. Десет ампули в блистерна опаковка от твърдо ПВХ фолио.

#### **Вторична опаковка**

Един или пет блистера в картонена кутия заедно с листовка.

### **6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

Няма специални.



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**СОФАРМА АД, България**

1220 София, ул. "Илиенско шосе" N 16, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА - 20010660**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА - 18.06.2001 г.**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА - Февруари 2006 год.**

