

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

Всяка таблетка съдържа лекарствено вещество isoniazid в количество 100 mg.

Помощни вещества: виж т. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Показания****В комбинирана терапия на:**

- Всички форми на активна белодробна туберкулоза с и без бацилоотделяне у деца и възрастни (вкл. туберкулозен менингит).
- Всички форми на активна извънбелодробна туберкулоза.
- Микобактериози.
- Латентна туберкулозна инфекция.
- Туберкулоза в съчетание с други заболявания - карцином, СПИН.
- Кожна лайшманиоза.

**Профилактика**

- Самостоятелно или в комбинация с рифампицин за химиопрофилактика на туберкулозата при пациенти от високорискови групи - при хиперергична проба Манту, при болни на хемодиализа, при HIV-носители, диабетици, болни на системно кортикостероидно лечение, с остатъчни фиброзни изменения и калцификати.

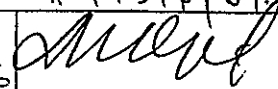
**4.2. Дозировка и начин на приложение****Начин на приложение** – перорално, на гладно.**Лечение:** Лечението се провежда в две фази: начална терапия и поддържаща терапия:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-14346/04.10.09

903/19.09.08



**Начална терапия** - при бацилоотделяне - първоначалното лечение трябва да се проведе с комбинация от 3 или 4 продукта, до постигане на бързо обезбациляване и минимизиране на възможността за поява на резистентност.

Минимален курс на лечение - 2 месеца, максимален - 3 месеца.

**Поддържаща терапия** - завършва успешно лечението до консолидизация на огнищата с продължителност от 3 до 9 месеца.

**Ежедневни режими:**

- Възрастни - 300 mg дневно като еднократна доза.
- Деца - до 10 mg/kg тегло.

Максимална дневна доза - не по-висока от 300 mg.

**Интермитентни режими:**

- Възрастни (3 пъти седмично) - 10-15 mg/kg тегло,
- Деца - 10 mg/kg тегло (2 пъти седмично, но не по-висока от 900 mg).

Максимална дневна доза - не по-висока от 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 дозата от 10 mg/kg дневно.

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

**Профилактика** - Като монотерапия - в продължение на 6 месеца до 1 година.

Комбинирано с рифампицин - в продължение на 3 месеца.

**Възрастни** - Дневна доза - 300 mg.

**Деца** - 5 до 10 mg/kg дневно (максимална дневна доза - 300 mg).

**Специална категория пациенти**

***Пациенти с нарушена чернодробна функция***

За пациенти с чернодробни увреждания дозата се редуцира с 50% с оглед потенциалната хепатотоксичност. При профилактика - самостоятелно, перорално - 300 mg еднократно дневно.



### **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Необходимо е бъбречната функция да бъде мониторирана. Не се изисква коригиране на дозата при плазмена 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.

**Бързи ацетилатори** – препоръчвана средна дневна доза - 6 mg/kg.

**Бавни ацетилатори** – препоръчвана 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.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към изониазид или етионамид, пипразинамид, ниацин и други химически сходни с тях продукти (съществува кръстосана чувствителност) или към някое от помощните вещества;
- Алкохолизъм;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- 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, чернодробна или бъбречна недостатъчност;
- При пациенти с риск от развитие на невропатия или пиридоксинов дефицит (пациенти с диабет; алкохолизъм; недохранване; уремия; бременност; HIV- инфекция) към лечението е необходимо да се добави пиридоксин в дневни дози от 10 до 50 mg.
- По време на лечението с изониазид пациентите трябва да бъдат информирани за първите признаци на евентуална чернодробна дисфункция. При

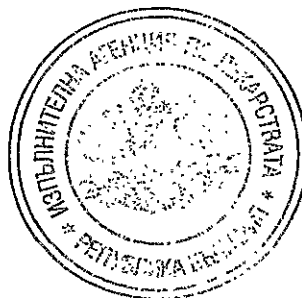


наличие на клинични данни за хепатит, като чувство на умора, анорексия и гадене лечението с изониазид се преустановява.

- Периодично – през около 30 дни е необходимо мониториране на чернодробните функции чрез проследяване стойностите на серумните трансаминази, 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, вероятно 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 трябва да 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 еритематодес.
- Продуктът съдържа като помощно вещество пшенично нишесте, което може да представлява опасност за хора с цьолиакия.

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

- Чревната резорбция на изониазид се понижава от продукти, съдържащи алуминиев хидроокис, поради което лекарственият продукт трябва да се приема 1 час преди антиациди.
- 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.
- При едновременно прилагане с дисулфирам са наблюдавани психотични реакции и атаксия.



- Изониазид може да намали серумната концентрация на кетоназол и съответно неговата ефективност.
- Кортикостероидите могат да повишат 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 препоръчаната дневна доза е 10 mg/kg. При необходимост от лечение с изониазид едновременно се провежда профилактика на нежелани реакции с пиридоксин.

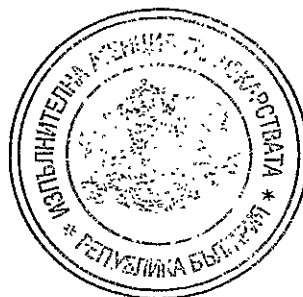
**Кърмене** - Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при употреба на изониазид по време на кърмене. Необходимо е внимателно да се наблюдават кърмачетата за поява на евентуални нежелани и токсични реакции.

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

Поради нежеланите ефекти, които се наблюдават при някои пациенти по време на лечение с Римицид® (вертиго, еуфория, психози, атаксия) е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини.

#### 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, пиразинамид и други химически сходни лекарствени 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 - диабет, 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, отзвучал 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 CO1.

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, пирогрождената 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**

След перорално приемане се наблюдава бърза и пълна резорбция. След еднократен прием на доза от 300 mg на гладно пикова концентрация от 3 до 8  $\mu\text{g/ml}$  се достига в продължение на 1-2 часа.

Резорбцията се забавя при прием на храна и антиациди.

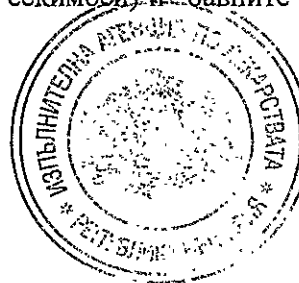
### **Разпределение**

Изониазид се свързва слабо с плазмените протеини - от 0 до 10 %. Обемът на разпределение на изониазид е 0,6 l/kg телесно тегло.

Прониква в плевралното и асцитно съдържимо, цереброспиналната течност, казеозни материали, слюнка, кожа, мускули. Ликворната му концентрация е от 50 до 100 %.

### **Метаболизъм**

Метаболизира се предимно чрез ацетилиране в хепатоцитите, което е генетично детерминирано. Генетично бързото ацетилиране от ацетилтрансферазата е доминантен белег, докато бавното ацетилиране се предава по рецесивен път. Тези фармакокинетични особености обуславят наличието на два пика в плазмените концентрации в човешката популация, отговаряща съответно на "бързите ацетилатори" (най-често японци и ескимоси) и "бавните ацетилатори"





(по-често при европейските народи). При бързите ацетилатори средната доза е 6 mg/kg, а при бавните - 3 mg/kg.

Малка част от изониазид се метаболизира чрез конюгиране в бъбреците, или се превръща в хидразон и изоникотинова киселина.

#### **Екскреция**

Малко количество изониазид се елиминира непроменен през бъбреците - 5-27%.

Отделя се посредством хемодиализа и перитонеална диализа.

При нормална бъбречна функция елиминационният полуживот е 1-3 часа, а при бъбречни нарушения - от 5 до 10 часа.

#### **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 *in vivo* 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**

Wheat starch, talc.

#### **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 се съхранява на места, недостъпни за деца!

#### **6.5. Данни за опаковката**

Първична - блистери, по 50 таблетки в блистер от ПВХ/алуминиево фолио.

Вторична - по 2 блистера в картонена кутия.



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

Няма специални изисквания.

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

Софарма АД, България

София 1220, ул. "Илиенско шосе" №16

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА - 20010706**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА - 20.06.2001 год.**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Февруари 2006

