

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. Наименование на лекарствения продукт

Rimicid[®]

2. Количествен и качествен състав на активното вещество

Състав на една ампула 25 mg/ml – 2 ml:

Isoniazid 50 mg

3. Лекарствена форма

Разтвор инжекционен

4. Клинични данни

4.1. Показания

Прилага се като основен туберкулостатичен продукт при всички форми на туберкулоза в комбинация с други противомикробни средства. Може да се прилага и за профилактика на туберкулозата, при пациенти, предразположени към това заболяване (диабетици, болни на системна кортикостероидна терапия и др.).

4.2. Начин на приложение и дозировка

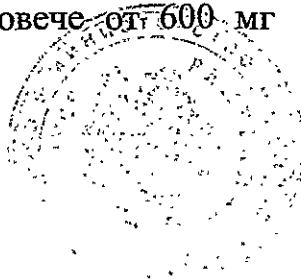
Под формата на инжекционен разтвор продуктът се прилага интрамускулно.

Възрастни

Профилактика - самостоятелно 300 мг еднократно дневно.

Лечение - в комбинация с други туберкулостатици 5 мг/кг телесно тегло дневно, но не повече от 300 мг/дневно. Максималната денонощна доза - 20 мг/кг телесно тегло, но не повече от 600 мг дневно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3340/18.06.04	
609/05.06.01	



Деца

Профилактика - самостоятелно в доза 10 мг/кг телесно тегло до 300 мг/дневно.

Лечение - в комбинация с други туберкулостатици 10-20 мг/кг телесно тегло до 500 мг/дневно. При тежки форми, в това число туберкулозен менингит дневната доза може да бъде повишена до 30 мг/кг телесно тегло.

При пациенти с нарушена бъбречна функция обикновено не се изисква намаляване на дозата, ако плазмената концентрация на креатинин е по-малко от 6 mg за 100 ml. Ако нарушената бъбречна функция е по-тежка или пациентите са бавни ацетилатори се налага намаляване на дозата. При бавните ацетилатори дозата трябва така да се пригоди, 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 съставките на продукта, алкохолизъм, нарушена чернодробна функция, бъбречна недостатъчност, епилепсия или други гърчови състояния.

4.4. Специални указания и предупреждения

Продуктът съдържа като помощно вещество метил парахидроксibenзоат, който може да причини алергия. Обикновено това са забавен тип реакции. Рядко предизвиква незабавна реакция с уртикария и бронхоспазм.

Тъй като продуктът нарушава функцията на черния дроб при лечението с него се изисква:



- периодично мониториране на чернодробните функции чрез проследяване стойностите на серумните трансаминази (преди началото на лечението и на всеки 30 дни при болни с чернодробни увреждания);

- предварително и подробно информирание на пациентите за първите признаци на евентуална чернодробна дисфункция;

- преустановяване на лечението и заместването му с друго алтернативно лекарствено средство при доказани тежки чернодробни увреждания;

- прилагането на Римицид и дозовият режим трябва предварително да бъдат съобразени с функционалното състояние на черния дроб.

Пациентите, приемащи Римицид подлежат на периодичен офталмологичен преглед.

При лечение на инфекции с продуктът съществува възможност от развитие на резистентност на микроорганизмите към него. За да се избегне образуването на устойчиви към Римицид щамове е удачно комбинирането му с рифампицин, стрептомицин, етамбутол или други противотуберкулозни продукти.

При пациенти с повишен риск от периферна невропатия и пиридоксинов дефицит (диабетици, алкохолици, състояние на уремия, малнутриция) се препоръчва приложение на 10 mg дневно пиридоксин (Витамин B₆).

Лицата показали свръхчувствителност към етионамид, пиразинамид, ниацин (никотинова киселина) или други химически сходни медикаменти показват по-висок риск от развитие на прояви на свръхчувствителност поради наличие на кръстосана алергия.



От страна на отделителната система, особено при лица от мъжки пол, могат да се наблюдават ретенция на урината, глюкозурия и протеинурия.

Особено внимание при лечение с Римицид изискват лицата, при които има системна злоупотреба с алкохол, болни с конвулсии, бъбречни заболявания с тежки функционални нарушения, психоза.

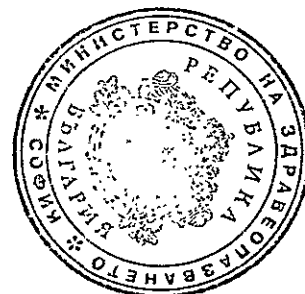
4.5. Лекарствени взаимодействия

При бавните ацетилатори Римицид повишава плазмените нива и токсичността на хидантоиновите антиепилептични средства. Има данни за повишаване на хепатотоксичността при комбиниране с рифампицин, а при едновременно прилагане с дисулфирам са наблюдавани психотични реакции и атаксия.

Римицид повишава ефекта на антикоагулантите, тъй като инхибира ензимния им метаболизъм.

Римицид може да намали чернодробния метаболизъм на бензодиазепините и да се увеличи плазмената им концентрация в плазмата.

Кортикостероидите може да повишат чернодробния метаболизъм и/или екскрецията на Римицид и по този начин да намалят неговата плазмена концентрация и ефективност, особено при бързите ацетилатори.



Едновременната употреба на Римицид с други хепатотоксични продукти повишава хепатотоксичния ефект, поради което такива комбинации трябва да се избягват.

Римицид може да намали серумната концентрация на кетоконазол и съответно неговата ефективност.

Римицид може да намали метаболизма на теофилин и да повиши неговата плазмена концентрация.

4.6. Бременност и кърмене

По време на бременност Римицид може да се прилага само при необходимост. Римицид преминава през плацентарната бариера и в млякото и затова трябва внимателно да се прилага при кърмене, като се проследят кърмачетата за евентуални нежелани реакции.

4.7. Влияние върху активното внимание, способността за шофиране и работа с машини

Поради нежеланите ефекти, които се наблюдават при някои пациенти по време на лечение с Римицид, е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Римицид е продукт с голяма терапевтична ширина, а най-честите нежелани лекарствени реакции са от страна на нервната система и черния дроб.

Наблюдаван е симетричен полиневрит със сензомоторни нарушения, което се свързва предимно с дефицит на витамин В₆ поради образуване с него от страна на Римицид на комплекс и потискане фосфорилирането на витамина. Понякога предизвиква световъртеж, главоболие, атаксия, психични нарушения (напр. еуфория и психози).



токсична енцефалопатия, паметови нарушения, склонност към гърчове, парестезии, мускулни потрепвания и крампи, неврит на оптичния нерв.

При лечение с Римицид съществува риск от развитие на тежък, в някои случаи фатално завършващ хепатит. Рискът се увеличава с напредване на възрастта:

- * 0-20 год. - 1/1000 болни
- * 20-34 год. - 3/1000 болни
- * 35-49 год. - 12/1000 болни
- * 50-64 год. - 23/1000 болни
- * > 65 год. - 81/1000 болни,

както и подчертано зависи от дневното количество консумиран алкохол.

При лечение с Римицид рядко се срещат стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, епигастрални болки), артралгии, В₆-недоимък, ендокринни нарушения (хипергликемия, гинекомастия, галакторея), метаболитна ацидоза, ретенция на урина.

Може да се наблюдават и хематологични нарушения - агранулоцитоза, хемолитична, сидеробластна или апластична анемия, еозинофилия, тромбоцитопения.

Проявите на свръхчувствителност обхващат възможните прояви на лекарствена алергия - кожни обриви, треска, ексфолиативен дерматит, лимфаденопатия, васкулит, едем на Квинке.

Има съобщения за ревматоидни реакции - lupus erythematoses подобен синдром, артралгии, ревматичен синдром, пневмонит.



4.9. Предозиране

При предозиране се наблюдават два основни синдрома: церебрален и кардио-васкуларен, като преобладаващ е първият.

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 или колапсно състояние, изпотяване, чувство на затопляне, зачервяване на кожата на лицето.

Наблюдавани са случаи на токсичен хепатит или токсична нефропатия, които в някои случаи водят до развитие на остра чернодробна и бъбречна недостатъчност.

Лабораторните изследвания показват хипергликемия и умерена левкоцитоза, метаболитна ацидоза, а ЕКГ находка - данни за хипоксия.

Лечението се провежда със следните средства:

- форсирана диуреза със слабо алкализиране;
- симптоматични средства;
- витамин В₆ във високи дози;
- противошоково лечение;
- диализа (перитонеална, хемодиализа или карбохемоперфузия);
- дихателна реанимация и О₂-терапия.



5. Фармакологични данни**5.1. Фармакодинамика**

Изониазид е ефективен противотуберкулозен продукт с тесен спектър на бактериостатичното си действие. Има бързо бактерицидно действие върху микобактерии в стадий на деление и бактериостатично по отношение на тези в латентно състояние. Активността му е по-слаба в сравнение с тази на рифампицин или пиразинамид. Действа както върху вътреклетъчните, така и върху извънклетъчните туберкулозни микобактерии. Конкурира никотинамид в биосинтеза на NAD^+ и се свързва избирателно с тирозиновите остатъци в нуклеиновите киселини. Превръща се в изоникотинова киселина, която се инкорпорира в дефектен NAD . Свързва в хелатен комплекс медните йони, необходими за виталността на туберкулозните микобактерии. Нарушава каталазата и пероксидазата в 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. При контакт с изониазид бактериите търпят значителни морфологични промени на ниво липидна мембрана.

5.2. Фармакокинетика

Изониазид се свързва слабо с плазмените протеини 0-10%. При нормална бъбречна функция има време на полуетиминиране 1-3 часа, а при анурия - от 5 до 10 часа. Обемът на разпределение на изониазид е 0,6 l/kg телесно тегло. Ликворната му концентрация е 50-100%. Прониква в плевралната течност и в казеозните тъкани. Повлиява дори туберкулозните микобактерии в макрофагите. Метаболизира се



предимно чрез ацетилиране в хепатоцитите, като метаболизирането 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 кривата на 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 (с дефицит на ацетилтрансфераза) - 3 mg/kg.

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

Елиминира се чрез бъбреците само 5-27% неметаболизиран. При бъбречна недостатъчност се задържа по дълго време в кръвта.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В експерименти върху бели плъхове е доказано, че прилагането на изониазид в токсични дози води до алтерации в черния дроб, мембраните и органелите на хепатоцитите, потиска продукцията на жлъчка и обменните процеси в черния дроб. Тези морфологични промени се съпровождат с повишаване активността на основни ензими (АлАТ, АсАТ), серумната алкална фосфатаза и киселата фосфатаза в черния дроб, както и с понижаване активността на Na^+ и K^+ алкална фосфатаза, сукцинат дехидрогеназата и цитохромоксидазата. Настъпват значителни промени в степента на образуването на жлъчка и степента на екскрецията на жлъчни киселини, билирубин и холестерол с жлъчката.



Ембриотоксичност и тератогенност

След прилагане на изониазид в пулсова апликация ($7,2 \cdot 10^{-5}$ М в интервал 4 часа) върху пилешки ембриони се наблюдава потискане на растежната крива на клетките, като клетъчната популация забавя развитието си почти два пъти във времето. Налице е арест във фаза G1. Прибавянето на пиридоксал-5-фосфат възстановява растежа. Следователно може да се приеме, че изониазид потиска морфогенезата и организирането на примордиалните органи.

Редица изследвания доказват, че приложен върху бременни животни от различни животински видове предизвиква изменения във фетусите и ембрионите. В изследване върху жабешки ембриони е установено, че изониазид посредством ембриолетални и тератогенни метаболити проявява своя ембриотоксичен ефект.

Мутагенност

Има съобщения, че изониазид предизвиква развитие на белодробен карцином след апликация върху определени видове бели мишки.

Расс и колежт. изследват евентуалната мутагенна активност на изониазид, включен в състава на 3 комбинации с други туберкулостатици, върху човешки лимфоцити от болни подложени на химиотерапия. И в трите случая е налице повишаване честотата на хромозомните аберации след апликацията на изследваните вещества в сравнение с тяхното ниво преди третирането.

Въпреки това обаче на базата на проведените досега изследвания се заключава, че няма данни за увреждащ хромозомите ефект от страна



на туберкулозостатиците или техните метаболитни върху човешки лимфоцити в условия *in vivo* след терапия с терапевтични дози.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Състав на една ампула 25 mg/ml – 2 ml:

Метил парахидроксибензоат 2 mg

/Methyl parahydroxybenzoate/

Вода за инжекции до 2 ml

/Water for injections/

6.2. Физико - химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Пет години от датата на производство.

6.4. Условия на съхранение

На защитено от светлина място, при температура под 25°C. Да не се замразява!

6.5. Данни за опаковката

Продуктът се пълни в ампули от 2 мл. Десет ампули се поставят в блистер от PVC/алуминиево фолио. Един или пет блистера се поставят в единична картонена кутия заедно с листовка с указания за употреба.

6.6. Начин на отпускане

По лекарско предписание.

7. Име и адрес на производителя

Софарма АД, България

София, ул. "Илиенско шосе" N 16

