

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nidrazid, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 100 mg izoniazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Opis produktu: płaskie tabletki o średnicy 7 mm, barwy białej lub lekko żółtawej, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wszystkich płucnych i pozapłucnych postaci gruźlicy oraz zapobieganie rozwojowi postaci płucnych.

Przed rozpoczęciem leczenia zalecne jest przeprowadzenie testu wrażliwości.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 lat, które są w stanie połknąć tabletkę (w razie trudności z połknięciem, tabletkę można rozkruszyć).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się podawanie raz na dobę na czczo (co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku).

Dawki terapeutyczne u dorosłych wynoszą 5 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 300 mg na dobę, u dzieci 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 300 mg na dobę.

Jeśli lek stosuje się dwa razy w tygodniu, dawkę dobową u dorosłych i u dzieci należy zwiększyć do 15 mg/kg mc., maksymalnie do 900 mg dwa razy w tygodniu.

W zapobieganiu gruźlicy płucnej u pacjentów dorosłych należy stosować dawkę 300 mg na dobę, u dzieci 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, do całkowitej dawki 300 mg.

Aby zapobiec wystąpieniu neuropatii, należy codziennie stosować jednocześnie pirydoksynę w dawce 10 mg. Jeśli wystąpi zapalenie nerwu, dawkę pirydoksyny należy zwiększyć do 50 mg na dobę.

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli stężenie kreatyniny nie przekracza 530,5 $\mu\text{mol/l}$. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min lub z bezmoczem podaje się połowę dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na izoniazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężka niewydolność wątroby, polekowa niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne ostrożności należy zachować u pacjentów z padaczką, psychozą, wyraźną skłonnością do krwawień, zapaleniem nerwu, zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, AIDS oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Ze względu na możliwe działania niepożądane zalecane jest regularne wykonywanie badań czynności wątroby, szczególnie jeśli pacjent odczuwa dolegliwości.

W trakcie leczenia większymi dawkami izoniazydu może wystąpić niedobór pirydoksyny (witaminy B₆) w organizmie, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Zalecane jest jednoczesne stosowanie pirydoksyny.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Nidrazid nie należy pić napojów alkoholowych.

Podczas stosowania izoniazydu odnotowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), niektóre z nich zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz dokładnie sprawdzani pod kątem pojawienia się reakcji skórnych. Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), pacjenci powinni natychmiast skonsultować się z lekarzem. Należy na stałe przerwać leczenie izoniazydem, jeżeli nie można ustalić innej etiologii tych objawów.

Podczas leczenia lekami przeciwgruźliczymi obserwowano ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki zakończone zgonem, takie jak objawy układowe eozynofilii (zespół DRESS) (patrz punkt 4.8).

Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych lub zaburzenia biologiczne (w tym eozynofilia, zaburzenia czynności wątroby) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. Jeśli takie objawy są obecne, pacjent powinien natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Należy przerwać leczenie lekiem Nidrazid, jeżeli nie można ustalić innej etiologii tych objawów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pirydoksyna zmniejsza działanie toksyczne produktu leczniczego Nidrazid.

Alkohol nasila działanie toksyczne produktu leczniczego Nidrazid.

Izoniazyd hamuje metabolizm leków w wątrobie, nasilając tym samym działanie i toksyczność np. leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, prymidonu, karbamazepiny, etosuksymidu), doustnych leków przeciwzkrzepowych i niektórych pochodnych benzodiazepin. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z izoniazydem, zaleca się modyfikację ich dawkowania.

Stosowanie ryfampicyny jednocześnie z izoniazydem zwiększa częstość występowania działania hepatotoksycznego (ryfampicyna jako silny induktor enzymów wątrobowych wpływa na metabolizm izoniazydu). Jednoczesne stosowanie cykloseryny i disulfiramu zwiększa częstość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Jednoczesne podawanie innych leków przeciwgruźliczych ogranicza występowanie oporności prątków na leczenie.

Leki zobojętniające zawierające glin, zmniejszają wchłanianie izoniazydu, z tego względu zalecane jest podawanie izoniazydu 1 godzinę przed przyjęciem leków zobojętniających.

Silne induktory enzymów wątrobowych (np. barbiturany) mogą zwiększać szybkość metabolizmu izoniazydu i tym samym zmniejszać jego stężenie w osoczu. Z tego względu nie jest zalecane stosowanie tych leków w trakcie leczenia izoniazydem.

Izoniazyd może zmniejszać stężenie ketokonazolu w osoczu.

Długotrwałe stosowanie izoniazydu przed zabiegiem chirurgicznym może przedłużać działanie alfentanylu poprzez hamowanie enzymów wątrobowych.

Nie stwierdzono występowania krzyżowej oporności między izoniazydem i innymi lekami przeciwgruźliczymi (ryfampicyną, etambutolem).

Pacjenci stosujący izoniazyd powinni unikać pokarmów zawierających tyraminę i histaminę (takich, jak ser, ryby, czerwone wino).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny, można stosować produkt leczniczy Nidrazid również w okresie ciąży, jednak zalecane jest wówczas jednoczesne podawanie pirydoksyny.

Izoniazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jego stężenie w mleku jest jednak niewielkie. Stosowanie izoniazydu nie jest wskazaniem do przerywania karmienia piersią, jednak należy obserwować karmione dziecko z powodu możliwości wystąpienia objawów toksycznego działania izoniazydu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania w zalecanych dawkach Nidrazid nie wpływa na zdolność koncentracji. W razie przedawkowania może jednak zmniejszyć się sprawność psychofizyczna z powodu wystąpienia takich działań niepożądanych, jak bóle lub zawroty głowy, zaburzenia psychiczne czy psychozy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występują działania niepożądane dotyczące układu nerwowego i czynności wątroby. Częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz z dawką, przy czym działania niepożądane występują częściej u pacjentów w złym stanie ogólnym (np. niedożywionych), z chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą), z nadczynnością tarczycy, niewydolnością nerek itp. Większa częstość występowania obserwowana jest u pacjentów tzw. „wolno acetylujących”.

W poniższej tabeli podano działania niepożądane odnotowane dla izoniazydu, podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	agranulocytoza niedokrwistość hemolityczna niedokrwistość syderoblastyczna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
		niedokrwistość aplastyczna trombocytopenia eozynofilia limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	zespół toczniopodobny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	niedobór pirydoksyny
	rzadko	jadłowstręt pelagra
Zaburzenia psychiczne	często	zaburzenia psychiczne psychoza
Zaburzenia układu nerwowego	często	neuropatia obwodowa (z parestezjami) ból głowy zawroty głowy
	rzadko	skurcze mięśni
	rzadko	zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	często	niestrawność nudności wymioty
	częstość nieznana	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	żółtaczka zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	skórne reakcje alergiczne pokrzywka świąd wyprysk wysypka rumień zmiany pelagryczne toksyczna nekroliza naskórka zespół DRESS (objawy układowe eozynofilii) (patrz punkt 4.4)
	Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	zmęczenie osłabienie gorączka
Badania diagnostyczne	bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
	bardzo rzadko	hiperbilirubinemia hiperglikemia kwasica metaboliczna

Niewydolność wątroby objawia się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, hiperbilirubinemią, rozwojem żółtaczki, rzadko zapaleniem wątroby o różnym nasileniu. Do najczęściej występujących objawów należą: jadłowstręt, nudności, zmęczenie i osłabienie. Umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy występuje u 10-20% pacjentów

przyjmujących izoniazyd. Zwiększenie to występuje najczęściej w 4.-6. miesiącu leczenia, może jednak wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Jest przemijające i ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Rzadko występuje postępująca niewydolność wątroby wraz z odpowiadającymi objawami, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

W przypadkach jawnego klinicznie zapalenia wątroby, przebiegającego z takimi objawami, jak nudności, wymioty i zmęczenie, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Częstość występowania działania hepatotoksycznego zwiększa się z wiekiem. Jest ono rzadkie u pacjentów w wieku poniżej 20 lat i wzrasta do 2,3% u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Izoniazyd zmniejsza stężenie pirydoksyny, a następnie również kwasu gamma-aminomasłowego, co prowadzi do skurczów mięśni. Objawy kliniczne pojawiają się w ciągu 30 minut do 3 godzin. W lżejszych postaciach przedawkowanie objawia się nudnościami, wymiotami, wysypką skórą; w cięższych postaciach mogą wystąpić zaburzenia układu nerwowego ze skurczami mięśni, zawrotami głowy i ataksją, kwasica metaboliczna i hiperglikemia.

Leczenie przedawkowania obejmuje płukanie żołądka, leczenie podtrzymujące oraz dożylnie podawanie pirydoksyny w dawce odpowiadającej dawce przyjętego izoniazydu. W celu kontroli skurczów mięśni można dożylnie podawać diazepam; kwasicę metaboliczną koryguje się za pomocą wodorowęglanu sodu. W ciężkich przypadkach wskazana jest hemodializa (izoniazyd jest szybko usuwany zarówno podczas dializy otrzewnowej jak i hemodializy).

Nie jest znana swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakaźne do stosowania ogólnego; leki przeciwgruźlicze; hydrazydy.

Kod ATC: J 04 AC 01

Izoniazyd (hydrazyd kwasu izonikotynowego) ma wybiórcze bakteriobójcze działanie na zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe aktywnie rosnące prątki *Mycobacterium tuberculosis*; jego działanie na postaci nieaktywne jest bakteriostatyczne. W związku ze stosunkowo szybkim występowaniem oporności prątków, izoniazyd stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi (jedynie w przypadku stosowania profilaktycznego, wystarczające jest stosowanie samego izoniazydu).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym izoniazyd wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi występuje 1 do 2 godzin po podaniu. Biodostępność podanego doustnie leku wynosi 90%. Wchłanianie zmniejsza się, jeśli lek jest podawany jednocześnie z pokarmem. Izoniazyd łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych, płynu mózgowo-rdzeniowego (20% stężenia w osoczu), mleka kobiet karmiących piersią, wysięków, płwociny i kału. Łatwo przenika również przez barierę łożyska. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,6-0,75 l/kg, stężenie w osoczu wynosi 3-5 µg/ml. W wątrobie metabolizowany jest prawie całkowicie, głównie w procesie acetylacji. Nie wpływa to jednak znacząco na jego skuteczność. Metabolity są nieaktywne i usuwane są w moczu. Biologiczny okres półtrwania jest indywidualny; w zależności od tempa acetylacji wynosi 1,5-4 godzin. Tempo acetylacji jest uwarunkowane genetycznie i nie wpływa znacząco na skuteczność izoniazydu. Wolna acetylacja może prowadzić do zwiększenia stężenia izoniazydu w osoczu oraz większej częstości występowania działań niepożądanych. W ciągu 24 godzin 70% podanej doustnie dawki wydalone jest w moczu (w wyniku przesączania kłębuszkowego). 4-14% podanej doustnie dawki wydalone jest w postaci niezmienionej, reszta wydalana jest w postaci metabolitów, a niewielka część przedostaje się do jelita.

Stężenie terapeutyczne izoniazydu w surowicy wynosi 0,5-12 mg/l.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badano toksyczność po podaniu jednorazowym. Wartość LD₅₀ u szczurów po podaniu doustnym wynosi 650 mg/kg mc., u myszy po podaniu dootrzewnowym 151 mg/kg mc., a po dożylnym 149 mg/kg mc.

Izoniazyd powoduje guzy płuca u myszy, jednak działanie rakotwórcze u ludzi nie zostało udowodnione.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Glinu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa
Żelatyna
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III z białą zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 250 tabletek.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 15783

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 października 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2017