

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità

NICOZID

Isoniazide

2. Composizione qualitative e quantitative

Una compressa contiene: isoniazide 0,2 g.

Eccipienti: amido di mais; talco; carbossimetilcellulosa sodica; magnesio stearato.

Una fiala da 100mg/2ml contiene: isoniazide 100 mg; acqua per preparazioni iniettabili.

Una fiala da 500mg/5ml contiene: isoniazide 500 mg; acqua per preparazioni iniettabili.

3. Forme farmaceutiche

- Compresse
- Fiale da 100 mg/2 ml per uso intramuscolare o topico
- Fiale da 500 mg/5 ml per fleboclisi lenta.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'isoniazide è un antitubercolare "di prima linea". Viene utilizzata in associazione con altri antitubercolari, soprattutto con etambutolo e rifampicina; a questi tre farmaci viene riconosciuto il più elevato indice terapeutico. Viene impiegata per il trattamento delle forme tubercolari a localizzazione polmonare ed extrapolmonare (primo trattamento e trattamenti successivi). Viene pure impiegata nei soggetti ad alto rischio per la profilassi della tubercolosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi di isoniazide variano a seconda che si adotti lo schema terapeutico quotidiano o intermittente.

Adulti

- Trattamento quotidiano
5-10 mg/Kg/die per via orale, per via i.m. e per via e.v. in 1-2 somministrazioni nel periodo iniziale di trattamento
- Trattamento intermittente
Circa 10 mg/Kg, dose che viene modificata a seconda dell'intervallo tra le somministrazioni e del numero di farmaci associati.
- Per via intratecale : 25-50 mg/die
- Per instillazioni nel cavo pleurico : 50-250 mg/die

Bambini

6-10-20 mg/Kg/die, fino ad un massimo di 500 mg/die (nel bambino più grandicello).

- Per via intratecale : 10-20 mg/die

Aggiustamento della posologia

Non sembra necessario ridurre la posologia del farmaco in caso di insufficienza renale. Nel caso in cui la filtrazione glomerulare fosse inferiore a 10 ml/min somministrare il 66-75% di una dose normale.

Nel caso invece di insufficienza epatica è spesso opportuno ridurre la dose dell'isoniazide per evitare fenomeni tossici.

Dopo emodialisi o dialisi peritoneale somministrare una dose supplementare del farmaco.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota verso l'isoniazide, anamnesi di epatopatie da farmaci, affezioni epatiche acute di qualsiasi natura.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Le neuriti periferiche che potrebbero sopravvenire in corso di terapia isoniazidica devono essere trattate con Vit. B₆ (piridossina); normalmente per la profilassi vengono impiegate dosi da 50 a 100 mg di piridossina al giorno; ovviamente dosi maggiori sono necessarie qualora la neurite sia già in atto.

Sebbene sia possibile con l'uso di isoniazide un lieve e transitorio aumento delle transaminasi epatiche in un certo numero di pazienti trattati (10-20%), sono stati descritti casi di epatite grave e nausea, vomito, anoressia e malessere. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Il rischio di epatite è correlato con l'età e aumenta nei soggetti che assumono quotidianamente alcool. Pertanto durante la terapia è necessario, specie in soggetti oltre i 35 anni, eseguire regolari controlli della funzionalità epatica avvertendo inoltre i pazienti circa i segni prodromici di epatite affinché siano riferiti tempestivamente al medico.

L'epatotossicità dell'isoniazide può essere accresciuta dalla rifampicina o da altre sostanze che determinano induzione enzimatica.

Anche la frequenza e la gravità delle reazioni secondarie di tipo ematologico possono essere aumentate dall'uso contemporaneo di rifampicina.

La sospensione della terapia è necessaria quando si manifestano reazioni d'ipersensibilità; l'eventuale ripresa del farmaco deve avvenire, se indispensabile, con l'impiego di dosi inizialmente ridotte e progressivamente crescenti.

L'isoniazide inibisce il metabolismo epatico della fenilidantoina; l'innalzamento dei livelli ematici di quest'ultima può condurre ad uno stato tossico con nistagmo, atassia e letargia.

L'associazione dei due farmaci deve essere pertanto fatta solo se necessaria e riducendo opportunamente il dosaggio della fenilidantoina.

Tenuto conto delle caratteristiche farmacologiche di isoniazide, il suo impiego deve essere effettuato con la dovuta attenzione in soggetti con malattie, in convalescenti o con affezioni epatiche e renali.

Poiché sono possibili alterazioni della vista sono necessari controlli oftamologici prima e durante la terapia con isoniazide.

4.5 Interazioni medicamentose

L'isoniazide inibisce il metabolismo epatico della fenilidantoina; l'innalzamento dei livelli nel sangue di quest'ultima può condurre ad uno stato tossico con movimenti rapidi ed involontari dei globi oculari, mancanza di coordinamento muscolare e stato di torpore. L'associazione dei due farmaci deve essere pertanto fatta solo se necessaria e riducendo opportunamente il dosaggio della fenilidantoina.

L'alluminio idrossido (antiacido) riduce l'assorbimento intestinale dell'isoniazide la cui somministrazione deve avvenire almeno un'ora prima rispetto all'antiacido.

La concomitante somministrazione di isoniazide e di disulfiram può causare disturbi della coordinazione e turbe psichiche. L'associazione delle due sostanze deve pertanto essere evitata.

Sono stati descritti fenomeni di potenziamento tra isoniazide e cicloserina sul sistema nervoso centrale.

Pertanto tale associazione deve essere utilizzata con grande cautela.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Nessuno.

4.8 Effetti indesiderati

Neuropsichici: neuropatie periferiche precedute da turbe parestesiche delle estremità, specie nei soggetti malnutriti o predisposti (alcolisti, diabetici, ecc.); neurite ed atrofia ottica; convulsioni, iperattività, euforia, insonnia, psicosi tossiche con accessi maniacali e deliri.

Patologie epatobiliari: nausea, vomito, aumento delle transaminasi, iperbilirubinemia, bilirubinuria, epatite (frequenza non comune).

Ematologici: anemia emolitica, eosinofilia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: necrolisi epidermica tossica, sintomi sistemici di eosinofilia (frequenza rara).

Metabolici: sintomi da carenza di vit. B₆ e PP; iperglicemia, acidosi.

Reazioni d'ipersensibilità: febbre, eruzioni cutanee (morbilloformi, maculo-papulose, esfoliative), linfadeniti, vasculiti.

Patologie gastrointestinali: pancreatite (frequenza non nota).

Patologie vascolari: vasculite (frequenza non nota).

Altre reazioni: sindrome reumatoide e sindrome lupus eritematoso-simile.

Effetti locali: l'iniezione i.m. può essere seguita da irritazione nel punto di inoculazione.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione acuta possono verificarsi entro 30 minuti - 3 ore dall'ingestione del farmaco e sono caratterizzati da nausea, vomito, vertigini, turbe della visione e del linguaggio.

In caso di grave sovradosaggio possono comparire convulsioni, depressione respiratoria, alterazione dello stato di coscienza con rapida evoluzione dallo stupore al coma, acidosi metabolica, acetonuria, iperglicemia.

Il trattamento del surdosaggio consiste nel provocare il vomito, nel lavaggio gastrico a seguito di intubazione, nella correzione dell'acidosi per mezzo di bicarbonato di sodio, nella somministrazione di anticonvulsivanti per via endovenosa e con l'iniezione endovenosa di dosi di piridossina pari a 1 g di piridossina per ogni grammo di isoniazide che si valuta sia stato ingerito.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Lo spettro antibatterico dell'isoniazide è estremamente ristretto : comprende unicamente il *Mycobacterium tuberculosis*; isoniazide non è attiva neppure sui micobatteri atipici (con qualche eccezione per il *M. kansasii*).

La sua azione è molto potente: infatti la CMI, che corrisponde anche alla concentrazione minima battericida, è, per i ceppi sensibili, dell'ordine degli 0,05 - 0,1 mcg/ml.

Agisce sulle cellule in fase di crescita ed è attiva sui micobatteri intra ed extracellulari.

Resistenza

La resistenza si sviluppa rapidamente in vitro ed in vivo attraverso la selezione di mutanti resistenti. Non vi è resistenza crociata con gli altri antitubercolari. In clinica l'impiego in associazione con altri antitubercolari ritarda, fino anche ad eliminarla, l'emergere della resistenza.

Il meccanismo di azione dell'isoniazide non è noto; tuttavia sono state formulate parecchie ipotesi. Tra le più accreditate vi è quella di un'inibizione primaria della sintesi degli acidi micolici, costituenti importanti della parete del micobatterio.

Poichè gli acidi micolici si trovano solo nel micobatterio, questa azione spiegherebbe l'elevata selettività dell'attività antimicrobica dell'isoniazide. L'esposizione all'isoniazide conduce a perdita dell'acido-resistenza ed a diminuzione della quantità di lipidi estraibili con metanolo dai microrganismi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Può essere somministrata sia per via orale (più comunemente utilizzata) sia per via parenterale (i.m. ed e.v.) Emivita : 0.5-1 ora negli acetilatori rapidi; 2 ore circa (ed oltre) negli acetilatori lenti (v.oltre).

Legame sieroproteico: non è legata in modo apprezzabile alle sieroproteine.

Viene assorbita in modo rapido e completo sia che venga somministrata per via orale che per via parenterale e si distribuisce uniformemente nell'organismo, compreso il liquor cerebrospinale, ove si raggiungono concentrazioni fino al 90% di quelle sieriche.

Essendo la somministrazione per via parenterale utilizzata solo in casi particolari, non vi sono in letteratura dati farmacocinetici relativi a questa via di somministrazione. Tuttavia, data l'elevata biodisponibilità del farmaco, si ritiene che i livelli ematici raggiunti con la somministrazione orale e con la parenterale siano pressochè sovrapponibili.

Il comportamento farmacocinetico dell'isoniazide è peculiare: riguardo all'eliminazione, infatti, vi è un comportamento bimodale legato alla capacità di acetilazione, che è determinata geneticamente.

In base alla loro capacità di acetilare l'isoniazide, gli individui sono stati suddivisi in due categorie : quella degli acetilatori lenti e quella degli acetilatori rapidi. Questi ultimi acetilano l'isoniazide a una velocità 5-6 volte superiore a quella degli inattivatori lenti. Nel plasma di un acetilatore lento la concentrazione di isoniazide a 3 ore dalla somministrazione è in media di 5.8 mcg/ml e quella di acetilisoniazide è di 1.8 mcg/ml.

Questi valori negli acetilatori rapidi sono rispettivamente 2.1 e 4.3 mcg/ml. Tra i giapponesi e gli esquimesi gli acetilatori lenti rappresentano circa il 10%, mentre tra i negri e i caucasici essi sono all'incirca il 60%.

L'isoniazide viene metabolizzata a livello epatico : viene acetilata con formazione di acetilisoniazide, e, in minor misura, di acido isonicotinico e di altri derivati.

Circa il 75-95% di una dose viene eliminata con le urine nelle 24 ore sotto forma di metaboliti inattivi.

La clearance dell'isoniazide dipende soltanto in piccola misura dalle condizioni della funzionalità renale, ma pazienti che sono inattivatori lenti del farmaco possono accumulare concentrazioni tossiche se la loro funzionalità renale è compromessa.

Secondo alcuni AA 300 mg al giorno del farmaco possono essere somministrati senza rischi in individui in cui la concentrazione della creatinina nel sangue è inferiore a 12 mg/dl.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ dell'isoniazide nel topo è di 151 mg/Kg per via intraperitoneale e di 149 mg/Kg per via endovenosa.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese: amido, talco, carbossimetilcellulosa sodica, magnesio stearato.

Fiale: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Durata di stabilità

A confezionamento integro, correttamente conservato.

- Compresse : 5 anni.

- Fiale : 5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura dei contenitori, confezioni e prezzi

Comprese: 2 blister PVC/alluminio da 25 compresse cadauno.

50 compresse 200 mg

Fiale: fiale di vetro giallo.

6 fiale da 100 mg/2ml

5 fiale da 500 mg/5ml

6.6 Istruzioni per l'uso , manualità

==

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PIAM FARMACEUTICI S.p.A. – Via Fieschi, 8 – 16121 Genova – Italia

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

50 compresse 200 mg Cod. AIC 006455036

6 fiale 100mg/2ml Cod. AIC 006455048

5 fiale 500mg/5ml Cod. AIC 006455051

9. Data di rinnovo dell'autorizzazione

01.06.2005

10. Eventuale tabella di appartenenza al D.P.R. 309/90

Non soggetta alla disciplina del DPR 309/90.

11. Regime di dispensazione al pubblico

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

12. Data di parziale revisione del testo