



1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Naam produkt en farmaceutische vorm

Isoniazide Apotex 200 mg, tabletten.

Naam registratiehouder en plaats van vestiging

Apotex Europe BV, Darwinweg 20, 2333 CR, Leiden, Nederland.

Samenstelling

Per tablet: 200 mg isoniazide.

Eigenschappen

Microbiologie

Isoniazide is een tuberculostaticum. In hoge doseringen werkt isoniazide bactericide. Het werkingsmechanisme is niet geheel opgehelderd; er zijn aanwijzingen dat isoniazide aangrijpt op het niveau van het NAD-metabolisme en de mycolzuur-synthese.

De MRC van gevoelige *M. tuberculosis* isolaten bedraagt 0,05-0,2 µg/ml. Isolaten met een MRC hoger dan 0,2 µg/ml worden resistent geacht. Atypische mycobacteriën zijn doorgaans resistent. Isoniazide resistente mutanten kunnen in vitro gemakkelijk worden geselecteerd. Hetzelfde geldt in vivo bij monotherapie; om die reden dient isoniazide bij therapeutische toepassing steeds met één of meer andere tuberculostatica te worden gecombineerd.

Farmacokinetiek

Absorptie:

Isoniazide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels worden bereikt na 1-2 uur; deze bedragen 4 - 7 µg/ml afhankelijk van het acetylator type - bij volwassenen na een 300 mg dosis (5 mg/kg) en 10-15 µg/ml bij intermitterende toediening (2x/week 15 mg/kg).

Verdeling:

Isoniazide dringt goed door in weefsels en lichaamsholten. Net passeert de bloed-liquorbarrière. De plasma-eiwitbinding is niet noemenswaardig (minder dan 10%).

Metabolisme:

Isoniazide wordt in het lichaam sterk gemetaboliseerd, voornamelijk door enzymatische acetylering in de lever en hydrolyse. Het acetyleringsvermogen is genetisch bepaald, men onderscheidt langzame en snelle acetyleerders. De plasma- halfwaardetijd is voor snelle acetyleerders 0,5-1,5 uur en voor langzame acetyleerders 2-4 uur. De kwantitatief voornaamste metabolieten zijn acetylisoniazide en isonicotinezuur. Diverse andere metabolieten zijn gedetecteerd, o.a. monoacetylhydrazine en geconjugeerde metabolieten zoals de zuurlabiele hydrazonen. De gevormde metabolieten hebben geen tuberculostatische activiteit en zijn met uitzondering van monoacetylhydrazine minder toxisch dan isoniazide.

Uitscheiding:

Isoniazide wordt voor meer dan 70% voornamelijk in de vorm van metabolieten binnen 24 uur na toediening renaal uitgescheiden. Ernstige renale insufficiëntie vooral bij langzame acetyleerders kan aanleiding geven tot verhoogde (tot ca. 30%) plasmaspiegels van isoniazide. Isoniazide kan worden verwijderd door peritoneaaldialyse en hemodialyse. Isoniazide wordt door kinderen sneller uitgescheiden.

Indicaties

Behandeling van tuberculose in combinatie met andere tuberculostatica. Profylaxe van tuberculose als monotherapie bij personen bij wie zich een der volgende situaties voordoet:



- grote kans op infectie is aanwezig maar een dergelijke infectie is (nog) niet aantoonbaar
- besmetting heeft aantoonbaar plaatsgevonden maar manifeste ziekte-symptomen zijn nog niet aanwezig
- inadequate medicamenteuze behandeling van tuberculose in de anamnese
- toevallig gevonden longafwijkingen en positieve tuberculine-reactie die wijzen op een vroeger doorgemaakte tuberculose.

Contra-indicaties

Acute leverziekte.

Ernstige isoniazide-geassocieerde leverschade of ernstige isoniazidebijwerkingen als geneesmiddelenkoorts, rillingen en reumatische symptomen in de anamnese

Bijwerkingen

Hepatitis, vooral bij ouderen, alcoholgebruikers en bij gecombineerde therapie met rifampicine, verhoogde serum-transaminas en spiegels, bilirubinemie en geelzucht.

Neurotoxische reacties: hoofdpijn, perifere neuropathie, convulsies, optische neuritis, ataxie, stupor, duizeligheid, paresthesie, toxische encefalopathie en psychische veranderingen.

Overgevoelighedsreacties: koorts, huidreacties, vasculitis, Stevens-Johnsonsyndroom en zelden lymfadenopathie.

Hematologische reacties: agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie en aplastische anemie.

Rheumatische symptomen, LE-achtig syndroom komt zelden voor. Gastrointestinale klachten: misselijkheid, braken en epigastrisch ongemak.

Pyridoxinedeficiëntie, pellagra. Hyperglykemie, metabole acidose.

Toxische psychose. Gynaecomastie.

Waarschuwingen en voorzorgen

Regelmatige controle van de patiënten op bijwerkingen, vooral op symptomen en tekenen van hepatitis - zoals misselijkheid, braken, zwakheid, geelzucht, donkere urine, koorts, rash en paresthesieën - is geboden.

Spiegels van serumtransaminasen dienen te worden bepaald bij het begin van de therapie met isoniazide, tijdens de therapie zijn periodieke bepalingen van deze spiegels aan te bevelen.

Pyridoxine profylaxe (10-15 mg per dag) dient te worden toegepast bij volwassenen met een isoniazide dosering hoger dan 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, bij langzame acetyleerders, bij nierpatiënten, bij diabetes, bij ouderen, bij alcoholisten en bij ondervoede kinderen.

Bij het optreden van ernstige of progressieve leverfunctie-stoornissen dient het gebruik van isoniazide te worden gestaakt; bij niet progressieve licht tot matig verhoogde serumtransaminasenspiegels behoeft de medicatie niet gestaakt te worden.

Patiënten met chronisch leverlijden of ernstige nierinsufficiëntie dienen goed gecontroleerd te worden met het oog op een verhoogde kans op bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie of andere neurologische aandoeningen.

Bij het optreden van overgevoelighedsreacties dient de toediening van isoniazide te worden gestaakt. Bij eventuele herinstelling van de therapie dient de klaring van de symptomen te worden afgewacht en hierna met zeer lage dosering te worden begonnen; de dosering wordt gradueel verhoogd zolang er geen hernieuwd optreden van over gevoeligheidssymptomen waargenomen wordt. Bij hernieuwd optreden van symptomen van overgevoeligheid dient de toediening van isoniazide definitief gestopt te worden.

Bij gecombineerde medicatie niet andere tuberculosemiddelen dient het oorzakelijk verband hiervan met de overgevoelighedsreacties te worden nagegaan.

Gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie

Dit geneesmiddel kan, voor zover bekend, zonder gevaar voor de vrucht overeenkomstig het voorschrift therapeutisch worden gebruikt in de zwangerschap. Voordelen van de profylactische behandeling met isoniazide dienen te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Indien mogelijk dient de profylactische behandeling pas na de partus te worden begonnen.



Isoniazide passeert de placenta.

Isoniazide gaat over in de moedermelk.

Bij eventuele borstvoeding door moeders op isoniazide-medicatie dient de pasgeborene gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen van isoniazide.

Involed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken

De patiënt moet goed geïnformeerd zijn over bijwerkingen van isoniazide op het centrale zenuwstelsel. Deze bijwerkingen kunnen de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken beïnvloeden. Zulke activiteiten worden ontraden bij het optreden van zulke bijwerkingen.

Interacties

Isoniazide verhoogt de plasmaspiegels van fenytoïne en carbamazepine. Aanpassing van de dosering van deze laatste middelen kan nodig zijn bij gecombineerd gebruik met isoniazide.

Rifampicine, aminosalicylzuur, halothaan en alcohol verhogen de kans op hepatotoxiciteit.

De combinatie met disulfiram moet worden vermeden wegens de verhoogde kans op psychotische reacties.

Aluminiumbevattende preparaten (zoals antacida) kunnen de absorptie van isoniazide verminderen. Isoniazide kan dan ongeveer 1 uur eerder worden ingenomen.

De bijwerkingen van diazepam en cycloserine op het centrale zenuwstelsel kunnen worden versterkt door gelijktijdige therapie met isoniazide.

Corticosteroïden kunnen de serumspiegels van isoniazide verminderen door vergroting van demetabole en/of renale klaring van isoniazide. Aanpassing van de dosering van deze laatste stof kan nodig zijn. Isoniazide heeft mono-amineoxidase remmende eigenschappen; hierdoor kunnen zich interacties zoals met tyraminebevattend voedsel (zoals kaas en rode wijn) voordoen (flushing en hypertensie).

Histaminase kan ook geremd worden, hierdoor kunnen reacties optreden zoals hoofdpijn, palpitations, zweten, flushing, diarree en jeuk, bij gebruik van voedsel (b.v. vis) dat histamine bevat. De reacties zijn van voorbijgaande aard.

Dosering en wijze van gebruik

De behandeling van ernstig zieke patiënten vindt gewoonlijk klinisch plaats, in lichtere gevallen als ook bij profylactische behandeling volstaat men met poliklinische behandeling. De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de ziekte en het gevolgde doseringsvoorschrift al dan niet in combinatie met andere tuberculostatica. Dit kan 9-12 maanden bedragen.

- Bij de behandeling van tuberculose wordt isoniazide in combinatie met andere tuberculostatica toegediend als:
- Continue therapie, voor volwassenen 5-6 mg/kg lichaamsgewicht, éénmaal daags (maximaal 400 mg per dag), gedurende 6-9 maanden.
- Bij een intermitterende behandeling wordt voor volwassenen éénmaal daags 15 mg/kg lichaamsgewicht isoniazide (+ pyridoxine) 2 maal per week gegeven gedurende 4 maanden, voorafgegaan door ca. 2 maanden met 5-6 mg/kg lichaamsgewicht (continue) dagelijkse therapie.

De dosering voor kinderen in de continue therapie doseringsschema's bedraagt 4-10 mg/kg lichaamsgewicht terwijl in de intermitterende doseringsschema's 20-40 mg/kg lichaamsgewicht zijn gebruikt (maximaal 900 mg per dag, 2 maal per week).

Voor tuberculeuze meningitis wordt 10-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 2-3 giften gebruikt in continue behandelingschema's.



- Voor profylaxe van tuberculose is monotherapie met isoniazide mogelijk, continue behandeling gedurende 6-12 maanden met 5 mg/kg lichaamsgewicht ofwel 300 mg éénmaal daags aanbevolen voor volwassenen en 5-10 mg/kg lichaamsgewicht (max. 300 mg) voor kinderen.

De tabletten met veel water bij voorkeur 1 uur voor de maaltijd innemen. Indien gewenst (in verband met maagdarms-bezwaren) kan isoniazide ook tijdens of na de maaltijd worden ingenomen.

De dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft niet te worden aangepast (zie Waarschuwingen en voorzorgen).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie is voorzichtige dosering op geleide van plasmaspiegelbepaling met aangepaste lagere doses geboden. Zie voorts Contra-indicaties.

Voor afwijkende doseringen en doseringen van andere tuberculostatika raadplege men de vakliteratuur.

Symptomen bij en behandeling van overdosering

Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd.

Na inname van 2-3 gram treden toxische verschijnselen op, zoals misselijkheid, braken, duizeligheid, pupilverwijding, fotofobie, koorts, tachycardie, stupor, coma en convulsies. Inname van 10-15 gram is levensbedreigend.

Na inname van 900 mg door een kind van 12 jaar zijn ernstige vergiftigingsverschijnselen beschreven. Dodelijke vergiftigingen zijn voorgekomen na inname (door een kind) van 3 gram.

Behandeling: zo spoedig mogelijk pyridoxine i.v. toedienen in een hoeveelheid, die in grammen equivalent is aan de hoeveelheid ingenomen isoniazide.

Versnellen van de eliminatie door geforceerde diurese en/of hemodialyse of hemoperfusie.

Bewaring en houdbaarheid

Droog en bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren in de goed gesloten verpakking. Op deze wijze bewaard kan dit geneesmiddel worden gebruikt tot de op de verpakking vermelde datum.

Verpakkingen

Polyethyleen container, bevattende 1000 tabletten. EAV-verpakking van 10 strips à 5 tabletten.

RVG nummer

In het register ingeschreven onder RVG 52497.

Datering

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft productnaam en registratiehouder:

25 juli 2011