

**ISONIAZIDE TEVA 200 mg
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isoniazide Teva 200 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isoniazide Teva 200 mg bevat 200 mg isoniazide per tablet.

Hulpstof met bekend effect: lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

De tabletten zijn wit, vlak met een deekruis. De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van tuberculose in combinatie met andere tuberculostatika.

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 ziektesymptomen zijn nog niet aanwezig
- inadequate medicamenteuze behandeling van tuberculose in de anamnese
- toevallig gevonden longafwijkingen en positieve tuberculinereactie die wijzen op een vroeger doorgemaakte tuberculose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 tuberculostatika. Dit kan 9-12 maanden bedragen.

Bij de behandeling van tuberculose wordt isoniazide in combinatie met andere tuberculostatika toegediend als:

- Continue therapie, voor volwassenen 5-6 mg/kg lichaamsgewicht, éénmaal daags (maximaal 400 mg

Gerenvoieerde versie

ISONIAZIDE TEVA 200 mg tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 november 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

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 10 (10-15) mg/kg lichaamsgewicht.

Voor tuberculeuze meningitis wordt 10-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 2-3 giften gebruikt in continue behandelings- schema'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 dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie is voorzichtige dosering op geleide van plasmaspiegelbepaling met aangepaste lagere doses geboden. Zie rubriek 4.3.

Voor afwijkende doseringen en doseringen van andere tuberculostatica raadplegen men de vakliteratuur.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acute leverziekte.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regelmatige controle van de patiënten op bijwerkingen, vooral op symptomen en tekenen van hepatitis - zoals misselijkheid, braken, zwakte, 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

Gerenvoieerde versie

ISONIAZIDE TEVA 200 mg tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 3

diabetes, bij ouderen, bij alcoholisten en bij ondervoede kinderen.

Bij het optreden van ernstige of progressieve leverfunctiestoornissen 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 overgevoelighedsymptomen waargenomen wordt. Bij hernieuwd optreden van symptomen van overgevoelighedsymptomen dient de toediening van isoniazide definitief gestopt te worden.

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

Corticosteroiden kunnen de serumspiegels van isoniazide verminderen door vergroting van de metabole 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, palpaties, zweten, flushing, diarree en jeuk, bij gebruik van voedsel (b.v. vis) dat histamine bevat. De reacties zijn van voorbijgaande aard.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gerenvoieerde versie

ISONIAZIDE TEVA 200 mg tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 4

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.

Borstvoeding

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.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

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.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Isoniazide Teva 200 mg.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie en aplastische anemie.
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties, koorts, huidreacties, reumatische symptomen
	Zelden	lymfadenopathie, LE-achtig syndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	pyridoxinedeficiëntie, pellagra, hyperglykemie, metabole acidose
Psychische stoornissen	Niet bekend	Psychose, psychische veranderingen

Gerenvoieerde versie**ISONIAZIDE TEVA 200 mg
tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 22 november 2016**
Bladzijde : 5

Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, perifere neuropathie, spierzwakte, ataxie, stupor, convulsies, toxische encefalopathie
Oogaandoeningen	Niet bekend	optische neuritis
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	misselijkheid, braken en epigastrisch ongemak, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	hepatitis*
	Niet bekend	verhoogde serum-transaminasen spiegels, bilirubinemie en geelzucht.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen
	Niet bekend	Stevens-Johnsonsyndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	gynaecomastie

* vooral bij ouderen, alcoholgebruikers en bij gecombineerde therapie met rifampicine

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 OverdoseringSymptomen

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 1½ jaar zijn ernstige vergiftigingsverschijnselen beschreven. Dodelijke vergiftigingen zijn voorgekomen na inname (door een kind) van 3 gram.

**ISONIAZIDE TEVA 200 mg
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 6

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen, Tuberculose middelen
ATC-code: J04AC01

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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).

Distributie

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

Biotransformatie

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 plasmahalfwaardetijd is voor snelle acetyleerders 0,5-1,5 uur en voor langzame acetyleerders 2-4 uur. De kwantitatief voornaamste metaboliëten zijn acetylisoniazide en isonicotinezuur. Diverse andere metaboliëten zijn gedetecteerd, o.a. monoacetylhydrazine en geconjugeerde metaboliëten zoals de zuur-labele hydrazonen. De gevormde metaboliëten hebben geen tuberculostatische activiteit en

**ISONIAZIDE TEVA 200 mg
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 7

zijn met uitzondering van monoacetylhydrazine minder toxisch dan isoniazide.

Eliminatie

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, aardappelzetmeel, povidon (E1201), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551), glycerol (E422).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PE potten en PVC-Aluminium blisters.

Isoniazide Teva 200 mg is verpakt in potten à 1000 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Gerenvoieerde versie

**ISONIAZIDE TEVA 200 mg
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016
Bladzijde : 8

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 52072

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 19 september 2016

1116.4v.EV