

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tubilysin 300 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isoniatsidi 300 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Melkein valkoinen, kupera tabletti, jossa ristikkäisjakouurre, Ø n. 11 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tuberkuloosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tuberkuloosin hoito perustuu virallisiin ohjeisiin. Jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi, potilaalle on annettava yhdistelmähoitona isoniatsidin lisäksi muita tuberkuloosilääkkeitä.

Suositusannos aikuisille:

- 5 mg/kg (4–6 mg/kg) vuorokaudessa, enintään 300 mg vuorokaudessa tai
- 10 mg/kg (8–12 mg/kg) kolme kertaa viikossa, enintään 900 mg vuorokaudessa

Tavallinen annos aikuisille on 300 mg kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Suositusannos yli 3 kuukauden ikäisille lapsille on:

- 10 mg/kg (7–15 mg/kg) vuorokaudessa, enintään 300 mg vuorokaudessa

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei yleensä ole tarpeen. Potilaita on kuitenkin seurattava isoniatsiditoksisuuden, etenkin perifeerisen neuropatian varalta. Annoksen pienentämisestä 2/3:aan normaaliannoksesta on harkittava, jos potilas on hidaskäijä ja hänellä on vakava munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodospaino < 25 ml/min) tai jos ilmenee merkkejä isoniatsiditoksisuudesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että isoniatsidin farmakokinetiikka muuttuu, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Potilaita on seurattava huolellisesti isoniatsiditoksiisuuden varalta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Lääke tulee ottaa vähintään 1–2 tuntia ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- perifeerinen neuriitti
- akuutti maksasairaus
- aiempi isoniatsidihoitoon liittynyt vakava haittavaikutus kuten maksavaurio, lääkekuume, horkka tai artriitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Isoniatsidi metaboloituu maksassa pääasiassa N-asetyyli-transferraasin katalysoimana lähinnä asetyyliisoniatsidiksi ja isonikotiinihapoksi. Isoniatsidin asetylaationopeus vaihtelee perimän mukaan (ks. kohta 5.2).

Hyvin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa isoniatsidin eliminaatio saattaa hidastua, millä saattaa olla kliinistä merkitystä hoidettaessa isoniatsidin hitaita asetylojia. Isoniatsidin eliminaation puoliintumisaika on kaksinkertaistunut vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, mikä saattaa edellyttää lääkeannoksen pienentämistä. Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on maksasairaus tai munuaisten vajaatoiminta. Merkittävässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulussuodosnopeus alle 25 ml/min) on pienennettävä annosta, etenkin hitailla asetylojilla, jotta voidaan pienentää riskiä haittavaikutuksiin kuten perifeeriseen neuropatiaan.

Vakavaa ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaa hepatiittia on esiintynyt isoniatsidihoidon yhteydessä. Useimmissa tapauksissa haitta ilmeni kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, mutta hepatotoksiisuutta voi ilmetä myös hoidon myöhemmässä vaiheessa.

Maksan toimintaa on seurattava. Maksa-arvojen kohoaminen hoidon aikana on tavallista. Mikäli transaminaasiarvot kohoavat isoniatsidilääkityksen aikana yli 3–5-kertaisiksi normaaliin nähden, tulee isoniatsidilääkitys keskeyttää vakavan maksavauriovaaran takia. Hepatiittiin viittaavia oireita tulee myös seurata ja jos näitä tai maksavaurion merkkejä ilmenee, lääkitys tulee keskeyttää. Aikaisempi maksan tai sappiteiden sairaus voi altistaa isoniatsidin tai isoniatsidi-rifampisiini-yhdistelmän aiheuttamalle hepatiitille. Maksavaurion riski kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8). Myös runsas alkoholin ja suonensisäisten huumeiden käyttö lisää riskiä. Isoniatsidin metabolia voi olla lisäksi nopeutunut alkoholisteilla. Alkoholin käyttöä pitää välttää hoidon aikana.

Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee selittämätöntä ruokahaluttomuutta, jatkuvaa väsymystä, heikkouden tunnetta yli kolmena peräkkäisenä päivänä, keltaisuutta, kutinaa, jatkuvia tuntehäiriöitä jaloissa ja käsissä, vatsan arkuutta (etenkin oikealla vatsan yläosassa), ruuansulatusvaivoja kuten pahoinvointia, oksentelua, turvotusta, ripulia, ummetusta tai tumman väristä virtsaa.

Isoniatsidi voi aiheuttaa perifeeristä neuropatiaa (ks. kohta 4.8). Perifeerisen neuropatian ensioireita voivat olla käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus sekä toisinaan lihasten heikkous ja jäykkyys. Myös muita neurologisia oireita voi ilmetä (esim. ataksia, näköhermon tulehdus, psykoosi, kouristukset).

Isoniatsidin aiheuttamaa neuropatiaa voidaan ehkäistä pyridoksiinilla (B₆-vitamiini) ja riskipotilaiden on syytä käyttää pyridoksiinilisää hoidon aikana. Pyridoksiinin puutosta voi esiintyä alkoholisteilla, iäkkäillä potilailla ja vitamiinin tarve voi lisääntyä esim. raskaana olevilla, imettävillä tai ureemisilla

potilailla. Muita riskiryhmiä ovat potilaat, joilla on diabetes, munuaisten vajaatoiminta, krooninen maksasairaus, syöpä, HIV-infektio tai aliravitsemusta sekä hitaat asetyloijat.

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on jokin keskushermoston sairaus kuten epilepsia, esiintynyt kouristuksia tai anamneesissa psykoosi.

Isoniatsidilääkitys saattaa häiritä diabeetikon sokeritasapainoa.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on porfyria isoniatsidin mahdollisen porfyrogeenisyyden takia.

Antimikrobihoidon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ovat mahdollisia etenkin HIV-potilailla. Paradoksaalisia reaktioita ei pidä sekoittaa tehon puutteeseen.

Potilaat, jotka ovat yliherkkiä etionamidille, pyrasiiniamidille, niasiinille (nikotiinihappo) tai muille kemiallisille sukulaisaineille, voivat olla yliherkkiä myös isoniatsidille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alfentaniili

Pitkäaikainen pre-/perioperatiivinen isoniatsidin käyttö voi pienentää isoniatsidin puhdistumaa plasmassa ja pidentää alfentaniilin vaikutuksen kestoaa, minkä vuoksi alfentaniiliannoksen sovittaminen voi olla tarpeen.

Alkoholi

Isoniatsidin metabolia voi olla nopeutunut alkoholisteilla, mikä voi johtaa heikentyneeseen tehoon ja maksatoksisuuteen. Alkoholin käyttöä pitää välttää hoidon aikana.

Disulfiraami

Disulfiraamin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi lisätä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Disulfiraamin annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

CYP-inhibitio

Isoniatsidi estää joidenkin CYP-entsyymien toimintaa. CYP 2C19 ja CYP3A4 inhibitio saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittäviä interaktioita. Isoniatsidi estää myös usean muun CYP-entsyymin toimintaa, joskin inhibition vaikutus lienee hiukan vähäisempi. Tällaisia CYP-entsyymejä ovat mm. CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2A6 ja CYP2C9. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus on aina otettava huomioon käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä, etenkin lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen leveys (esim. tietyt diabeteslääkkeet).

Epilepsialääkkeet

Isoniatsidi hidastaa useiden epilepsialääkkeiden metaboliaa. Fenytoiinin, karbamatsepiinin, primidonin ja etosuksimidin pitoisuuksien ja haittavaikutusten on raportoitu lisääntyneen, kun niitä on käytetty yhdessä isoniatsidin kanssa. Fenobarbitaalin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi lisätä maksatoksisuutta.

Teofylliini

Isoniatsidi voi hidastaa teofylliinin metaboliaa ja suurentaa näin teofylliinin pitoisuutta plasmassa. Yhteiskäytössä tulee plasman teofylliinipitoisuutta seurata.

Bentsodiatsepiinit ja haloperidoli

Isoniatsidi saattaa hidastaa bentsodiatsepiinien (esim. diatsepaami, fluritsepaami, midatsolaami ja triatsolaami) metaboliaa sekä haloperidolin metaboliaa. Potilaita on seurattava bentsodiatsepiinintoksisuuden varalta ja bentsodiatsepiinin annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Varfariini

Isoniatsidin ja varfariinin yhteiskäytössä varfariinin antikoagulaatiovaikutus saattaa voimistua ja vuotoriski lisääntyä. INR-arvoa on syytä seurata yhteiskäytön aikana.

Levodopa

Isoniatsidi voi estää levodopan terapeuttiset vaikutukset. Levodopan antiparkinsonismivaikutuksia voi yrittää parantaa annosta nostamalla. Tällöin on kuitenkin tarkkailtava mahdollisia haittavaikutuksia, seuraamalla esimerkiksi verenpainetta.

Ketokonatsoli

Isoniatsidi pienentää samanaikaisesti annetun ketokonatsolin plasmapitoisuutta.

Parasetamoli

Isoniatsidi voi lisätä parasetamolin maksatoksisuutta.

Kortikosteroidit

Kortikosteroidit (esim. prednisoloni) voivat joillakin potilailla pienentää isoniatsidin pitoisuutta plasmassa lisäämällä lääkeaineen asetylaatiota ja munuaispuhdistumaa.

Halogenoidut anesteetit

Isoniatsidi voi lisätä sevofluraanin (ja muiden halogenoitujen anestesia-aineiden) metaboliaa ja aiheuttaa fluoridipitoisuuksien kohoamista.

Rifampisiini, metotreksaatti ja sulfasalatsiini

Rifampisiini lisää isoniatsidin aiheuttaman maksavaurion riskiä. Samoin isoniatsidin käyttö reumapotilailla joko metotreksaatin tai sulfasalatsiinin kanssa joko ilman TNF alfa-salpaajaa tai sen kanssa.

Antasidit

Alumiinia sisältävät antasidit voivat vähentää isoniatsidin imeytymistä suolistosta. Niiden käyttöä isoniatsidihoidon aikana on syytä välttää.

Ruoka ja juoma

Ruoka heikentää isoniatsidin imeytymistä, joten lääke pitää ottaa tyhjään vatsaan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Tyramiinia sisältävät ruoka-aineet, kuten tietyt juustot ja punaviini, voivat isoniatsidin käytön yhteydessä aiheuttaa käsivarsien, kasvojen ja yläruumiin ihon punoitusta, samoin sydämen tykytystä, päänsärkyä, silmän sidekalvon punoitusta ja lievää systolisen verenpaineen nousua johtuen isoniatsidin lievästä MAO:n esto-ominaisuudesta.

Runsaasti histamiinia sisältävät ruuat, esim. tonnikala, voivat isoniatsidin käytön yhteydessä aiheuttaa ihon punoitusta, sydämen tykytystä, päänsärkyä, silmän sidekalvon punoitusta, pahoinvointia ja kutinaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Isoniatsidihoidon aikana suositellaan pyridoksiini (B₆-vitamiini) -lisää kaikille raskaana oleville ja imettäville äideille.

Raskaus

Isoniatsidi läpäisee istukan. Kertyneen rajallisen kokemuksen mukaan isoniatsidin käyttöön raskauden aikana ei liity merkittävästi suurentunutta epämuodostumariskiä. Vaikka isoniatsidin turvallisuudesta raskauden aikana on vain rajallisesti näyttöä, on tuberkuloosi äidille, lapselle ja ympäristölle suurempi

riski kuin lääkahoito, ja tuberkuloosin hoito tulee toteuttaa asianmukaisesti myös raskauden aikana.

Eläimillä tehtyjen lisääntymistoksisuuskokeiden perusteella isoniatsidilla voi olla alkioita tuhoava vaikutus, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu hiirillä, rotilla eikä kaneilla.

Imetys

Isoniatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväishaittoja ei ole raportoitu, mutta julkaisuja aiheesta on vain rajallisesti. Isoniatsidin käyttö ei yleensä ole este imetykselle. Annosteltaessa isoniatsidia imettävälle äidille tulee imettävää lasta seurata huolellisesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tubilysin-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Isoniatsidi on yleensä hyvin siedetty. Isoniatsidin hitaat asetyloijat ovat alttiimpia haittavaikutuksille. Isoniatsidin merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat erilaiset yliherkkyysoireet, hermostoon liittyvät vaikutukset (perifeerinen neuropatia) ja maksavaurio. Maksavauriota ei juuri esiinny alle 30-vuotiailla potilailla, mutta se kehittyy n. 3 %:lle yli 50-vuotiaista potilaista. Perifeeristä neuropatiaa esiintyy alle 2 %:lla potilaista. Neuropatian riski on suurempi hitailla metaboloijilla, suurilla isoniatsidin annoksilla ja pyridoksiinin puutteesta kärsivillä potilailla (ks. myös kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, neutropenia, agranulosytoosi, eosinofilia, trombosytopenia, allerginen leukopenia	Sideroplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet (lähinnä kuume ja iho-oireet)			SLE (Systeminen Lupus Erythematosus) – kaltainen reaktio, imusolmuketauti
Umpieritys			Hyperglykemia	Metabolinen asidoosi, pellagra
Psykkiset häiriöt		Muistihäiriöt	Mielialan muutokset, psykoosit	Sekavuus, desorientaatio, hallusinaatiot
Hermosto	Perifeerinen neuropatia*, huimaus		Kouristukset, enkefalopatia	Päänsärky, vapina, kiertoahuimaus, hyperrefleksia,

				ataksia
Silmät			Optikusneuriiitti	Näköhermon surkastuma
Verisuonisto				Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Allerginen pneumoniitti
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu		Suun kuivuminen	Pankreatiitti, ruokahaluttomuus, ilmaivaivat, mahakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Maksan transaminaasien lievä väliaikainen nousu	Hepatiitti	Keltaisuus, maksanekroosi, maksan toiminnanvaja	
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottumat, urtikaria		Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)**	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, allergiset reaktiot, joihin liittyy iho-oireita (eksanteema, punoitus, eryteema multiforme), kutina, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelvaivat, rabdomyolyysi	Reumaattinen oireyhtymä, niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaretentio, nefrotoksisuus mukaan lukien interstitiellinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia

* Perifeerisen neuropatian ensioireita voivat olla käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus sekä toisinaan lihasten heikkous ja jäykkyys.

** Riski on suurentunut potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Isoniatsidin aiheuttamia akuutteja ja jopa letaaleja yliannostustapauksia on kuvattu. Alkoholi lisää isoniatsidin toksisuutta. Isoniatsidin letaali annos on vaihdellut välillä 80–150 mg/kg. Aikuisella 6–10 g:n annos isoniatsidia (20–33 300 mg:n tablettia) voi aiheuttaa vakavan myrkytyksen ja kuoleman. Myrkytysoireet alkavat tavallisesti 30 minuuttia – 2 tuntia yliannoksen ottamisen jälkeen. Tyypillisiä ovat neurologiset oireet, kuten kouristukset. Lisäksi voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua, puheen puuroutumista, ruumiinlämmön nousua, tinnitusta, vapinaa, hyperrefleksiaa, parestesioita, hallusinaatioita, hengityslamaa, apneaa, takykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä, verenpaineen laskua, koomaa, metabolista asidoosia, rabdomyolyyysiä, DIC:iä, hyperglykemiaa, ketonuriaa ja hyperkalemiaa.

Hoito

Myrkytyksen hoidossa tulee noudattaa myrkytysten hoidon peruseriaatteita (lääkehiili, elintoimintojen seuranta ja oireenmukainen hoito). Kouristusten hoidossa annetaan 1 g pyridoksiinia (*i.v.*) / 1 g isoniatsidia. Mikäli isoniatsidiannos ei ole tiedossa, voidaan pyridoksiinia antaa (3–)5 g (*i.v.*). Tarvittaessa annos toistetaan. Pyridoksiinia voidaan antaa neurologisten oireiden puuttuessaakin profylaktisesti 2–3 g (*i.v.*). Pyridoksiinin kouristuksia estävää vaikutusta voidaan tehostaa diatsepaamilla. Metabolinen asidoosi korjataan natriumbikarbonaatilla. Eliminaatiota voidaan nopeuttaa tehostetulla diureesilla, hemodialyysillä tai hemoperfuusiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hydratsidit, ATC-koodi: J04AC01.

Isoniatsidi on tuberkuloosin ensilinjan lääke. Sen vaikutus nopeasti jakaantuvien mykobakteereihin on bakterisidinen, mutta lepotilassa oleviin mykobakteereihin bakteriostaattinen. Lääkeaineen pienin tuberkuloostaattinen pitoisuus vaihtelee välillä 0,025–0,05 mikrog/ml. Isoniatsidin vaikutusmekanismi ei ole täysin tunnettu. On esitetty, että lääke vaikuttaa mykobakteerien lipidi-, nukleiinihappo- ja sokeriaineenvaihduntaan. Pääasiallinen vaikutus lienee kuitenkin bakteerien seinämän mykolihappojen synteessin esto. Osa mykobakteereista on geneettisesti resistenttejä isoniatsidille, ja monoterapiassa resistenssin kehittymisen riski on suuri. Tuberkuloosin hoito aloitetaan yleensä vähintään kahdella lääkkeellä, usein kolmella tai neljällä ja multiresistenteissä tapauksissa jopa viidellä lääkkeellä.

Tuberkuloosin hoito perustuu virallisiin ohjeisiin. Resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu isoniatsidi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Hiilihydraattipitoinen ruoka ja alumiini vähentävät imeytymistä. Annoksella 5 mg/kg plasman huippupitoisuus (3–5 mikrog/ml) saavutetaan 1–2 tunnissa.

Jakautuminen

Isoniatsidi jakautuu nopeasti elimistöön. Jakautumistilavuus on 0,6–0,8 l/kg. Likvorin lääkeainepitoisuus on tavallisesti n. 20 % plasman pitoisuudesta, mutta voi meningiitissä nousta jopa 65 %:iin. Isoniatsidi tunkeutuu myös hyvin tuberkuloosikaverneihin. Sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäinen.

Biotransformaatio

Isoniatsidi metaboloituu maksassa pääasiassa N-asetyyli transferaasin katalysoimana lähinnä asetyyli-

isoniatsidiksi ja isonikotiinihapoksi. Isoniatsidin asetylaationopeus vaihtelee perimän mukaan. Suomalaisista n. 60 % kuuluu perimältään ns. hitaisiin asetyloijiin, joilla lääkeaineen eliminaation puoliintumisaika on 2–6,5 tuntia. Nopeilla asetyloijilla eliminaation puoliintumisaika on 0,5–2 tuntia, ja plasman lääkeainepitoisuus on noin puolet hitaiden asetyloijien pitoisuudesta. Isoniatsidi estää joidenkin CYP-entsyymien toimintaa. CYP 2C19:n ja CYP3A4:n estovaikutukset ovat merkittävimmät ja niiden inhibitio aiheuttaa todennäköisimmin kliinisesti merkittäviä interaktioita. Isoniatsidi estää myös usean muun CYP-entsyymin toimintaa, joskin eston vaikutus lienee hiukan vähäisempi. Tällaisia CYP-entsyymejä ovat mm. CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2A6 ja CYP2C9.

Eliminaatio

75–95 % annoksesta erittyy virtsaan vuorokauden kuluessa, enimmäkseen metaboliitteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Isoniatsidilla on todettu karsinogeenisia ominaisuuksia hiirikokeissa. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei mahdollisesta karsinogeenisuudesta ole kuitenkaan saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

30 ja 100 tablettia: ruskea tyy pin III lasitölkki.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8631

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 1984

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tubilysin 300 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Isoniazid 300 mg/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Nästan vit, konvex tablett med kryssformad brytskåra, Ø ca 11 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen av tuberkulos baserar sig på officiella riktlinjer. Ifall patienten har aktiv tuberkulos ska patienten ges även andra tuberkulosläkemedel utöver isoniazid som kombinationsbehandling.

Den rekommenderade dosen för vuxna:

- 5 mg/kg (4–6 mg/kg) per dygn, maximalt 300 mg per dygn
- eller
- 10 mg/kg (8–12 mg/kg) tre gånger per vecka, maximalt 900 mg per dygn

Normal dos för vuxna är 300 mg en gång per dygn.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för barn över 3 månader är:

- 10 mg/kg (7–15 mg/kg) per dygn, maximalt 300 mg per dygn.

Njursvikt

Ingen dosjustering är i allmänhet nödvändig. Patienterna ska dock följas för isoniazidtoxicitet, speciellt för perifer neuropati. Ifall patienten är en långsam acetylerare och har allvarlig njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 25 ml/min) eller om patienten uppvisar tecken på isoniazidtoxicitet ska en dosminskning till 2/3 av den normala dosen övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Leversvikt

Begränsade data tyder på att farmakokinetiken hos isoniazid förändras ifall patienten har leversvikt. Patienterna ska följas noggrant för isoniazidtoxicitet (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Läkemedlet ska intas minst 1–2 timmar före en måltid eller 2 timmar efter en måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- perifer neurit
- akut leversjukdom
- tidigare allvarlig biverkning associerad till isoniazidbehandling, såsom leverskada, läkemedelsinducerad feber, frossa eller artrit.

4.4 Varningar och försiktighet

Isoniazid metaboliseras i levern i huvudsak genom katalys med N-acetyltransferas främst till acetylisoniazid och isonikotinsyra. Acetyleringshastigheten för isoniazid varierar enligt arvsmassan (se avsnitt 5.2).

Vid mycket svår njursvikt kan elimineringen av isoniazid fördröjas, vilket kan ha en klinisk betydelse vid behandling av långsamma acetylerare av isoniazid. Elimineringens halveringstid är fördubblad vid svår leversvikt och detta kan förutsätta en dosminskning. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som har en leversjukdom eller njursvikt. Vid signifikant njursvikt (glomerulär filtrationshastighet under 25 ml/min) ska dosen minskas, särskilt hos långsamma acetylerare, för att minska risken för biverkningar såsom perifer neuropati.

Allvarlig och till och med i vissa fall dödlig hepatit har förekommit under behandling med isoniazid. Vid de flesta fallen uppstod biverkningen inom de tre första behandlingsmånaderna, men hepatotoxicitet kan förekomma även senare i behandlingen.

Leverfunktionen ska följas. Det är vanligt att levervärdena förhöjs under behandlingen. Ifall transaminasvärdena under isoniazidmedicineringen stiger över 3–5-faldigt jämfört med det normala ska isoniazidmedicineringen avbrytas på grund av allvarlig risk för leverskada. Symptom som tyder på hepatit ska även följas och ifall sådana symptom eller tecken på leverskada uppkommer ska medicineringen avbrytas. En tidigare sjukdom i levern eller gallvägarna kan utsätta för hepatit orsakad av isoniazid eller isoniazid-rifampicin-kombinationen. Risken för leverskada ökar med åldern (se avsnitt 4.8). Även riklig användning av alkohol och intravenösa droger ökar risken. Dessutom kan metabolismen av isoniazid vara för snabbad hos alkoholister. Alkohol användning ska undvikas under behandlingen.

Patienten ska rådgas att kontakta en läkare ifall följande symptom uppkommer utan förklaring: aptitlöshet, varaktig trötthet, svaghetskänsla i mer än tre på varandra följande dagar, gulsot, klåda, varaktiga parestesier i fötterna och händerna, ömhet i buken (särskilt på höger sida i övre buken), dyspepsi såsom illamående, kräkningar, svullnad, diarré, förstoppning eller mörkfärgad urin.

Isoniazid kan orsaka perifer neuropati (se avsnitt 4.8). Tidiga symptom på perifer neuropati kan vara stickande känsla eller domningar i händerna eller fötterna och ibland muskelsvaghet och -stelhet. Även andra neurologiska symptom kan förekomma (t.ex. ataxi, synnervsinflammation, psykos, konvulsioner).

Neuropati orsakad av isoniazid kan förebyggas med pyridoxin (B₆-vitamin) och patienter med risk för neuropati bör använda tillskott med pyridoxin under behandlingen. Brist på pyridoxin kan förekomma hos alkoholister och äldre patienter, och vitaminbehovet kan öka t.ex. hos gravida, ammande eller

uremiska patienter. Andra riskgrupper är patienter som har diabetes, njursvikt, kronisk leversjukdom, cancer, HIV-infektion eller undernäring samt långsamma acetylerare.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som har någon sjukdom i det centrala nervsystemet såsom epilepsi eller som har haft konvulsioner eller som har psykos i anamnesen.

Isoniazidmedicinering kan störa sockerbalansen hos diabetiker.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som har porfyri, på grund av en möjlig porfyrogenicitet hos isoniazid.

Under en behandling med antimikrobiella medel kan det paradoxalt förekomma övergående förvärring av mykobakterieinfektionen, immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) eller nya utbrott. Paradoxala reaktioner är möjliga särskilt hos HIV-patienter. Paradoxala reaktioner ska inte förväxlas med avsaknad av effekt.

Patienter som är överkänsliga för etionamid, pyrazinamid, niacin (nikotinsyra) eller andra kemiska släktämnena, kan också vara överkänsliga mot isoniazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alfentanil

Långvarig pre-/perioperativ användning av isoniazid kan minska på plasmaclearance av isoniazid och förlänga effekten av alfentanil. På grund av detta kan en dosjustering av alfentanil behövas.

Alkohol

Metabolismen av isoniazid kan vara för snabbad hos alkoholister. Detta kan leda till en försvagad effekt och levertoxicitet. Användning av alkohol ska undvikas under behandlingen.

Disulfiram

Samtidig användning av disulfiram och isoniazid kan öka biverkningarna i det centrala nervsystemet. En minskning av disulfiram dosen eller avbrytande av behandlingen kan vara nödvändigt.

CYP-inhibering

Isoniazid hämmar funktionen av vissa CYP-enzymerna. Inhibition av CYP2C19 och CYP3A4 kan orsaka kliniskt signifikanta interaktioner. Isoniazid hämmar även funktionen av många andra CYP-enzymerna, men i något mindre grad. Sådana CYP-enzymerna är t.ex. CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2A6 och CYP2C9. Möjligheten för interaktion ska alltid beaktas vid samtidig användning av andra läkemedel, särskilt läkemedel som har en smal terapeutisk bredd (t.ex. vissa antidiabetika).

Antiepileptika

Isoniazid fördröjer metabolismen av många antiepileptika. Koncentrationerna och biverkningarna av fenytoin, karbamazepin, primidon och etosuximid har rapporterats öka då de har använts tillsammans med isoniazid. Samtidig användning av fenobarbital och isoniazid kan öka levertoxiciteten.

Teofyllin

Isoniazid kan fördröja metabolismen av teofyllin och således höja plasmakoncentrationen av teofyllin. Vid samtidig användning ska plasmakoncentrationerna av teofyllin följas.

Bensodiazepiner och haloperidol

Isoniazid kan fördröja metabolismen av bensodiazepiner (t.ex. diazepam, flurazepam, midazolam och triazolam) och haloperidol. Patienterna ska följas för bensodiazepintoxicitet och bensodiazepindosen kan behöva justeras.

Warfarin

Vid samtidig användning av isoniazid och warfarin kan den antikoagulerande effekten av warfarin förstärkas och blödningsrisken öka. INR-värdet ska följas under samtidig användning.

Levodopa

Isoniazid kan hämma de terapeutiska effekterna av levodopa. För att försöka förbättra antiparkinsonismeffekterna av levodopa kan man höja dosen. I så fall ska man dock observera eventuella biverkningar, t.ex. genom att följa upp blodtrycket.

Ketokonazol

Isoniazid sänker plasmakoncentrationen av ketokonazol som administreras samtidigt.

Paracetamol

Isoniazid kan öka levertoxiciteten av paracetamol.

Kortikosteroider

Kortikosteroider (t.ex. prednisolon) kan hos vissa patienter minska plasmakoncentrationen av isoniazid genom att öka acetylering och njurclearance av läkemedlet.

Halogenerade anestetika

Isoniazid kan öka metabolismen av sevofluran (och andra halogenerade anestetika) och öka koncentrationerna av fluorider.

Rifampicin, metotrexat och sulfasalazin

Rifampicin ökar risken för leverskada orsakad av isoniazid. Detsamma gäller användning av isoniazid hos reumatpatienter med antingen metotrexat eller sulfasalazin, och antingen med eller utan TNF-alfa-hämmare.

Antacida

Antacida som innehåller aluminium kan minska absorptionen av isoniazid från tarmen. Användning av antacida som innehåller aluminium ska undvikas under isoniazidbehandling.

Mat och dryck

Mat försämrar absorptionen av isoniazid, så läkemedlet ska tas på tom mage (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Födoämnen som innehåller tyramin, såsom vissa ostar och rödvin, kan i samband med användning av isoniazid orsaka rodnad av armar, ansikte och överkropp samt hjärtklappning, huvudvärk, rodnad av ögats bindhinna och lätt förhöjning av det systoliska blodtrycket på grund av den milda MAO-hämmande egenskapen hos isoniazid.

Födoämnen som innehåller rikligt med histamin, t.ex. tonfisk, kan i samband med användning av isoniazid orsaka hudrodnad, hjärtklappning, huvudvärk, rodnad av ögats bindhinna, illamående och klåda.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Under isoniazidbehandling rekommenderas tillskott av pyridoxin (B₆-vitamin) till alla gravida och ammande.

Graviditet

Isoniazid passerar placentan. Enligt den samlade begränsade erfarenheten är ingen märkbart större missbildningsrisk associerad med användning av isoniazid under graviditet. Trots att det endast finns begränsat med data om säkerheten av isoniazidanvändning under graviditet är tuberkulos en större risk för modern, barnet och omgivningen än läkemedelsbehandlingen, och tuberkulosbehandling ska genomföras adekvat även under en graviditet.

Enligt reproduktionstoxicitetsstudier utförda på djur kan isoniazid ha en embryoförstörande effekt, men inga teratogena effekter har observerats hos möss, råttor eller kaniner.

Amning

Isoniazid utsöndras i människans bröstmjolk. Inga biverkningar hos spädbarn har rapporterats men det finns endast en begränsad mängd publikationer om ämnet. I allmänhet är användning av isoniazid inte ett hinder för amning. Då isoniazid administreras till en ammande moder ska spädbarnet följas noggrant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tubilysin-tabletter har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Isoniazid tolereras i allmänhet väl. Långsamma acetylerare av isoniazid är mer utsatta för biverkningar. De mest signifikanta biverkningarna av isoniazid är olika överkänslighetsreaktioner, effekter på nervsystemet (perifer neuropati) och leverskada. Leverskada uppträder knappt alls hos patienter under 30 år men det utvecklas hos ca 3 % av patienterna som är över 50 år. Perifer neuropati uppträder hos under 2 % av patienterna. Risken för neuropati är större för långsamma metaboliserare, vid höga isoniaziddoser och hos patienter som lider av pyridoxinbrist (se även avsnitt 4.4).

Frekvenskategorierna för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, neutropeni, agranulocytos, eosinofili, trombocytopeni, allergisk leukopeni	Sideroblastisk anemi
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (närmast feber och hudsymptom)			SLE (Systemisk Lupus Erythematosus) –liknande reaktion, lymfadenopati
Endokrina systemet			Hyperglykemi	Metabolisk acidosis, pellagra
Psykiska störningar		Minnesstörningar	Förändringar i sinnesstämningen, psykos	Förvirring, desorientering, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati*, yrsel		Konvulsioner, encefalopati	Huvudvärk, tremor, vertigo, hyperreflexi, ataxi
Ögon			Optikusneurit	Synnervsatrofi
Blodkärl				Vaskulit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Allergisk pneumonit
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar		Muntorrhet	Pankreatit, aptitlöshet, gasbesvär, buksmärta, förstoppning
Lever och gallvägar	Tillfällig mild förhöjning av leverns transaminasvärden	Hepatit	Gulsot, levernekros, funktionsnedsättning i levern	
Hud och subkutan vävnad	Utslag, urtikaria		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)**	Stevens–Johnsons syndrom, allergiska reaktioner med hudsymptom (exantem, rodnad, erythema multiforme), klåda, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ledbesvär, rabdomyolys	Reumatiskt syndrom, ledinflammation
Njurar och urinvägar				Urinretention, nefrotoxicitet medräknat interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti

* Tidiga symptom på perifer neuropati kan vara stickande känsla eller domningar i händerna eller fötterna och ibland muskelsvaghet och -stelhet.

** Risken är förhöjd hos patienter som samtidigt har en HIV-infektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Akuta och till och med letala överdoseringsfall orsakade av isoniazid har beskrivits. Alkohol ökar toxiciteten av isoniazid. Den letala dosen av isoniazid har varierat inom intervallet 80–150 mg/kg. Hos en vuxen kan en dos på 6–10 g isoniazid (20–33 tabletter á 330 mg) orsaka en allvarlig förgiftning och död. Förgiftningssymptomen börjar vanligtvis 30 minuter–2 timmar efter intaget av överdosen. Neurologiska symptom såsom konvulsioner är typiska. Övriga symptom är illamående, kräkningar,

sluddrigt tal, ökad kroppstemperatur, tinnitus, tremor, hyperreflexi, parestesier, hallucinationer, andningsdepression, apné, takykardi, rytmstörningar, sänkt blodtryck, koma, metabolisk acidosis, rabdomyolys, DIC, hyperglykemi, ketonuri och hyperkalemi.

Behandling

Vid behandling av en förgiftning ska grundprinciperna för förgiftningsbehandling följas (medicinskt kol, övervakning av vitala funktioner och symptomatisk behandling). Vid behandling av konvulsioner ges 1 g pyridoxin (*i.v.*) / 1 g isoniazid. Ifall isoniaziddosen är okänd kan (3–)5 g (*i.v.*) pyridoxin ges. Vid behov upprepas dosen. Även vid avsaknad av neurologiska symptom kan pyridoxin ges som profylax 2–3 g (*i.v.*). Den antikonvulsiva effekten av pyridoxin kan förstärkas med diazepam. Metabolisk acidosis korrigeras med natriumbikarbonat. Elimineringen kan för snabbas med förstärkt diures, hemodialys eller hemoperfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hydrazider, ATC-kod: J04AC01.

Isoniazid är förstalinjens läkemedel mot tuberkulos. Dess effekt på snabbt förökande mykobakterier är baktericidal, men bakteriostatisk mot mykobakterier i vilostadium. Den minsta tuberkulostatiska koncentrationen av läkemedlet varierar mellan 0,025–0,05 mikrog/ml. Verkningsmekanismen av isoniazid är inte fullständigt känd. Det har föreslagits att läkemedlet påverkar lipid-, nukleinsyra- och sockermetabolismen hos mykobakterier. Den huvudsakliga effekten är dock troligtvis hämning av syntesen av mykolsyrorna i bakteriens cellvägg. En del av mykobakterierna är genetiskt resistenta mot isoniazid och vid monoterapi är risken för utveckling av resistens hög. Behandlingen av tuberkulos påbörjas därför i allmänhet med minst två läkemedel, ofta tre eller fyra och i multiresistenta fall med till och med fem olika läkemedel.

Behandlingen av tuberkulos baserar sig på officiella riktlinjer. Resistensprevalensen kan variera med tiden och enligt geografiskt läge, så lokal kunskap om resistensen är önskvärt, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska en expert rådfrågas då den lokala resistenssituationen är sådan att läkemedlets effekt är tvivelaktig i åtminstone vissa infektioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat isoniazid absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Kolhydratrik mat och aluminium minskar absorptionen. Med dosen 5 mg/kg uppnås den maximala plasmakoncentrationen (3–5 mikrog/ml) inom 1–2 timmar.

Distribution

Isoniazid distribueras snabbt i kroppen. Distributionsvolymen är 0,6–0,8 l/kg. Koncentrationen av läkemedlet i likvor är vanligtvis ca 20 % av plasmakoncentrationen, men vid meningit kan den stiga till upp till 65 %. Isoniazid tränger väl in i tuberkuloskaverner. Bindningen till plasmaproteiner är låg.

Metabolism

Isoniazid metaboliseras i levern huvudsakligen via katalys med N-acetyltransferas främst till acetylisoniazid och isonikotinsyra. Isoniazidens acetyleringshastighet varierar enligt arvsmassan. Av finländarna är ca 60 % enligt sin arvs massa så kallade långsamma acetylerare, vars halveringstid för elimineringen är 2–6,5 timmar. Hos snabba acetylerare är halveringstiden för elimineringen 0,5–2 timmar och plasmakoncentrationen av läkemedlet är ungefär hälften av koncentrationen hos långsamma acetylerare. Isoniazid hämmar funktionen av vissa CYP-enzymmer. Mest signifikant hämmas CYP2C19 och CYP3A4 och inhibition av dem orsakar mest sannolikt kliniskt betydande

interaktioner. Isoniazid hämmar även funktionen av många andra CYP-enzym, men i något mindre grad. Sådana CYP-enzym är bl.a. CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2A6 och CYP2C9.

Eliminering

75–95 % av dosen utsöndras i urinen inom ett dygn, främst som metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Isoniazid har konstaterats ha karcinogena egenskaper i försök gjorda med möss. I studier gjorda på människor har dock inga data erhållits som skulle tyda på karcinogenitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter: brun glasburk av typ III.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8631

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 januari 1984

Datum för den senaste förnyelsen: 11 juni 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.4.2021