Nicotibine

1. NAAM VAN DE SPECIALITEIT

NICOTIBINE®
(isoniazide)

2. SAMENSTELLING

Isoniazidum 300 mg - Lactosum monohydricum - Talcum - Magnesii stearas- Maydis amylum q.s. pro compr. uno.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor orale toediening.

4. KLINISCHE INFORMATIE

4.1 Therapeutische indicaties

. ***Curatief gebruik***

- Isoniazide is actief bij elke vorm van tuberculose die veroorzaakt wordt door de gevoelige Mycobacterium tuberculosis.

- Bij actieve vormen moet het in combinatie met rifampicine en/of andere antituberculose middelen gebruikt worden.

. ***Chemoprofylactisch gebruik***

- Als monotherapie is isoniazide aangewezen om gebruikt te worden voor preventieve chemoprofylactische therapie :

a) bij personen uit de familiekring of anderen, die in contact zijn geweest met personen die juist besmet zijn met de tuberculose bacil en die nog geen immuniteit verworven hebben;

b) bij personen die positief reageren op tuberculine en waarvan de thoraxfoto niet-ontwikkelde tuberculose letsels vertoont en waarbij de Koch-bacil niet aantoonbaar was in cultuur, of die geen gepaste voorafgaandelijke chemotherapie kregen;

c) bij juist besmette patiënten;

d) bij vroegere tuberculose patiënten of bij patiënten die een positieve reactie vertonen tegenover tuberculine, dit in specifieke klinische omstandigheden die de risico's om opnieuw tuberculose te ontwikkelen, verhogen. Bijvoorbeeld: personen die langdurig worden behandeld met glucocorticoïden, bij immunosuppressieve therapie, personen met een bloedziekte zoals leukemie of de ziekte van Hodgkin, personen met ernstige diabetes, silicosepatiënten en patiënten met gastrectomie.

e) kortom zal men bij personen die een positieve reactie vertonen tegenover tuberculine, de behandeling instellen bij patiënten jonger dan 6 jaar en is dit ten zeerste aan te raden bij patiënten jonger dan 35 jaar.

- Men moet het risico afwegen tussen hepatitis en de ontwikkeling van tuberculose, bij patiënten die ouder zijn dan 35 jaar en die positief reageren op tuberculine.

4.2 Posologie en wijze van gebruik

. ***Voor de behandeling van actieve tuberculose***

- Isoniazide wordt gebruikt in associatie met andere doeltreffende antituberculose middelen.

- Indien de bacillen resistent worden, wordt isoniazide vervangen door antituberculose middelen actief ten opzicht van de te behandelen Mycobacterium tuberculosis stam.

- Normale dosissen :

. **Volwassenen** :

5 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag naargelang de ernst van de infectie).

. **Zuigelingen en kinderen** :

10 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag).

. ***Voor preventieve behandeling***

. **Volwassenen** :

300 mg/dag, in één enkele inname op de nuchtere maag.

. **Zuigelingen en kinderen** :

10 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag).

- Men moet isoniazide voldoende lang en continu toedienen omdat bij een te vroege stopzetting van de behandeling het aantal gevallen dat hervalt veel hoger is.

- Tijdens de behandeling van tuberculose kunnen resistente kiemen zich vermenigvuldigen. Door het ontstaan van resistente organismen gedurende de behandeling kan het noodzakelijk zijn een andere behandeling in te stellen.

- Het is aan te raden om bij personen met ondervoeding, en zij die ontvankelijk zijn voor perifere neuropathie zoals alcoholisten of diabetici, gelijktijdig pyridoxine (vitamine B6) toe te dienen (tussen 10 en 50 mg per dag).

- Bij personen met trage acetylatie bedraagt de dagelijkse dosis ongeveer 3 mg/kg.

- Bij ernstige nierinsufficiëntie moet men de dosis verlagen in functie van de serumspiegels.

4.3 Contra-indicaties

Isoniazide is tegenaangewezen bij patiënten die reeds een leverreaktie tegenover isoniazide vertoonden of die een immuno-allergene reactie vertoonden zoals koorts, rillingen en articulaire pijnen of in het geval er acute hepatitis van gelijk welke oorsprong ontstaat of bij overgevoeligheid voor één der bestanddelen.

4.4 Bijzondere voorzorgen

. Zelfs na verschillende maanden van behandeling met isoniazide, kan met de inname ervan toch nog een zware en soms zelfs dodelijke hepatitis optreden en zich ontwikkelen.

. Het risico om hepatitis te ontwikkelen is leeftijdsgebonden. Het risico is ongeveer 1,8 op 1000 voor patiënten onder de 20 jaar, 3 op 1000 voor de groep patiënten tussen 20 en 34 jaar, 12 op 1000 voor de groep patiënten tussen 35 en 49 jaar, 23 op 1000 voor de groep patiënten tussen 50 en 64 jaar en 8 op 1000 voor patiënten ouder dan 65 jaar.

. Het risico op hepatitis verhoogt bij een dagelijks gebruik van alcohol.

. Er zijn geen precieze gegevens bekend over de juiste sterftecijfers ten gevolge van hepatitis, die door isoniazide veroorzaakt werd. Het is daarom nodig de patiënten zeer nauwgezet te volgen en maandelijks te onderzoeken.

. Bij 10 tot 20 % van de patiënten verhoogt de transaminase spiegel gedurende de eerste maanden van de behandeling, maar deze kan ook op elk ander moment verhogen.

. Normaal bereiken de enzymgehaltes hun normale waarden terug niettegenstaande men de behandeling voortzet, maar in enkele gevallen treedt een progressieve leveraantasting op.

. De patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk de voortekenen van hepatitis te melden, namelijk moeheid, zwakheid, gevoel van onbehagen, anorexie, nausea of braakneigingen.

. Bij het optreden van deze symptomen of wanneer er tekenen zijn van een gewijzigde leverfunctie, moet men de toediening van isoniazide stopzetten, vermits aangetoond werd dat verlengd gebruik van het geneesmiddel in die gevallen nog ernstigere leveraantasting kan veroorzaken.

. Tuberculose patiënten moeten een aangepaste behandeling krijgen met vervangende geneesmiddelen.

. Wanneer isoniazide opnieuw moet toegediend worden, mag men dit pas als de symptomen en de abnormale laboratoriumwaarden verdwenen zijn.

. Wanneer men het geneesmiddel opnieuw toedient, moet men beginnen met zeer lage dosissen, die progressief verhoogd worden en men moet onmiddellijk stoppen in geval er opnieuw leveraantasting optreedt.

. Preventieve behandeling moet worden uitgesteld bij patiënten met acute leveraandoening.

. Voor het instellen van een behandeling met isoniazide zal een oftalmologisch onderzoek uitgevoerd worden, nadien zal dit op regelmatige tijdstippen herhaald worden, zelfs als er ernstige toxische effecten ontbreken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

. Ongewenste interacties met antituberculose geneesmiddelen

- Wanneer men rifampicine toedient tijdens de behandeling met isoniazide kan de hepatotoxiciteit van isoniazide verhogen (versnelde vorming van toxische metabolieten van isoniazide).
Bij deze klassieke associatie is klinisch en biologisch toezicht voorzichtigheidshalve aan te raden.
In geval van hepatitis, toediening met isoniazide stoppen.

- Wanneer men isoniazide samen gebruikt met pyrazinamide, wordt een gecumuleerde hepatotoxisch effect waargenomen; in dit geval moet klinisch en biologisch toezicht worden verzekerd.

- Isoniazide inhibeert de vermenigvuldiging van BCG; vandaar dat het BCG vaccin geen doeltreffende werking heeft wanneer het wordt toegediend tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

. Ongewenste interacties met anti-epileptica

- Isoniazide remt het levermetabolisme van phenytoïne en carbamazepine, wat resulteert in een verhoging van de phenytoïne of carbamazepine plasmaspiegels en een intoxicatie bij bepaalde patiënten.

- Patiënten die gelijktijdig isoniazide en phenytoïne of carbamazepine krijgen, moeten geobserveerd worden om een intoxicatie van phenytoïne of carbamazepine te kunnen opsporen; de dosis van het anticonvulsivum zal indien nodig verlaagd moeten worden.

. **Interacties met vluchtige halogeen-anesthetica**

- Versterking van het hepatotoxisch effect van isoniazide (met verhoogde vorming van toxische metabolieten van isoniazide). Vandaar dat men bij een geplande ingreep voorzichtigheidshalve de behandeling met isoniazide een week voor de ingreep stopzet en pas 15 dagen erna herneemt.

. Ongewenste interacties met andere geneesmiddelen

- Aluminiumhydroxide gel vermindert de gastro-intestinale absorptie van isoniazide; isoniazide moet minstens 1 uur voor de inname van het antiacidum toegediend worden.

- Bij patiënten die tegelijkertijd isoniazide en disulfiram toegediend kregen, werden coördinatie moeilijkheden en periodes van psychose opgemerkt, waarschijnlijk door een verstoring van het dopamine metabolisme; men moet derhalve vermijden deze twee geneesmiddelen samen toe te dienen.

- Bij een gelijktijdige toediening van isoniazide en levodopa kunnen de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren, waarschijnlijk doordat isoniazide het dopa decarboxylase zowel centraal als perifeer inhibeert.

- Prednisolone en prednisone versnellen de metabolisatie van isoniazide waardoor rekening moet gehouden worden met een aanpassing van de dosis.

- Bij een gelijktijdig gebruik van isoniazide en itraconazole kan een aanzienlijke vermindering van de itraconazole serumconcentratie – en aldus ook van de activiteit - optreden.

. Nuttige interacties

Het is aangewezen om samen met isoniazide pyridoxine toe te dienen (10 tot 50 mg per dag) bij personen met ondervoeding en personen die gevoelig zijn voor perifere neuropathie zoals alcoholisten of diabetici.

. Interferentie met bepaalde voedingsstoffen

De resorptie van isoniazide wordt negatief beïnvloedt als NICOTIBINE na de maaltijd wordt ingenomen. NICOTIBINE moet dus op een nuchtere maag ingenomen worden.

Bovendien moeten bepaalde voedingsmiddelen vermeden worden:
- tyramines (bv. bepaalde kazen, rode wijnen): isoniazide kan namelijk een activiteit vertonen gelijkaardig aan deze van de monoamino-oxydase inhibitoren.
- histamines (bv. tropische vissen): isoniazide inhibeert immers het diamine-oxydase, resulterend in symptomen zoals hoofdpijn, zweten, roodheid, flush of hypotensie.

. Interferentie met laboratoriumtesten

- Men heeft vastgesteld dat isoniazide vals positieve resultaten oplevert met kopersulfaatoplossingen (Clinitest reagens) bij de bepaling van glucose in urine.

4.6 Zwangerschap en lactatie

. Men heeft gemeld dat isoniazide, bij orale toediening gedurende de zwangerschap aan ratten of konijnen, een embryocied effect kan veroorzaken, ondanks het feit dat geen enkele congenitale anomalie, te wijten aan de inname van isoniazide, werd waargenomen bij voortplantingsstudies bij zoogdiersoorten (muis, rat, konijn).

. Isoniazide zal gedurende de zwangerschap slechts worden voorgeschreven wanneer het therapeutisch aangewezen is.

. Het voordeel van een preventieve behandeling zal geëvalueerd worden in functie van de eventuele risico's voor de foetus.

. Een preventieve behandeling zal in principe na de bevalling worden gestart wegens het grotere risico van tuberculose bij jonge moeders.

. Omdat men weet dat isoniazide de placentaire barrière passeert en overgaat in de moedermelk, zullen pasgeborenen en kinderen die borstvoeding krijgen van hun moeder die met isoniazide behandeld is, zorgvuldig geobserveerd worden teneinde ongewenste effecten op te sporen.

4.7 Invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en om machines te gebruiken

Er bestaat geen enkele informatie die betrekking heeft op het effect van NICOTIBINE op de bekwaamheid van de patiënt om een voertuig te besturen of een machine te gebruiken.

4.8 Ongewenste bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn deze die een invloed uitoefenen op het nerveuze systeem en op de lever.

- Nerveuze reacties :

. Het meest voorkomend toxisch effect is de ontwikkeling van perifere neuropathieën. Het is dosisgebonden en komt meer voor bij personen met ondervoeding en personen die vatbaar zijn voor zenuwontstekingen (bv. alcoholisten en diabetici); meestal wordt de reactie voorafgegaan door ongevoeligheid in voeten en handen. De incidentie is hoger bij "trage acetyleerders".

. Andere neurotoxische effecten, die weinig algemeen zijn bij normale dosissen zijn: convulsies, toxische encephalopathie, zenuwziekte en optische atrofie, geheugenstoornissen en toxische psychose.

- Gastro-intestinale reacties :

. Deze doen zich voor onder vorm van nausea, braken, epigastrische pijnen. Een enkel geval van pancreatitis met positieve reïntroductie is gerapporteerd.

- Leverreacties :

. Hierbij ontstaat een verhoging van de serum transaminasen (SGOT, SGPT), bilirubinemie, bilirubinurie, geelzucht en soms zeer ernstige hepatitis die in enkele gevallen een dodelijke afloop kan hebben.

. De meest voorkomende voortekenen zijn : anorexie, nausea, braken, vermoeidheid, gevoel van onbehagen en zwakte.

. Bij 10 tot 20% van de personen die isoniazide innamen, werd een lichte voorbijgaande stijging van de serum transaminasen vastgesteld.

. Normaal treedt de afwijking op tijdens de 4 tot 6 eerste maanden van de behandeling maar zij kan ook op elk ogenblik tijdens de behandeling optreden.

. In het merendeel van de gevallen worden de enzymgehaltes terug normaal zonder dat het nodig is de behandeling stop te zetten.

. In enkele zeldzame gevallen treedt een progressieve leveraantasting op, met de symptomen die ermee gepaard gaan.
In deze gevallen moet men de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten.
Naarmate de leeftijd hoger is, stijgt ook het optreden van progressieve leveraantasting. Het komt zelden voor bij patiënten jonger dan 20 jaar, doch het komt voor bij 2,3% van de patiënten die ouder zijn dan 50 jaar.

- Hematologische reacties :

. Deze doen zich voor onder de vorm van agranulocytose, van sideroblastisch of aplastisch hemolytische anemie, van trombocytopenie en eosinofilie.

- Overgevoeligheidsreacties :

. Deze doen zich voor onder vorm van koorts, huiduitslag (morbilliform, maculopapulair, purpura of afschilferende huidziekte), lymfadenopathie, Stevens-Johnson syndroom, vasculitis en gewrichtspijnen.

- Diverse reacties :

. Deze doen zich voor onder vorm van syndromen van reumatische type en van het uitgezaaid lupus erythematodes type.

4.9 Overdosering

. Symptomen

- Een overdosering van isoniazide veroorzaakt nausea, braken, duizelingen, slecht gearticuleerde woorden, gestoord gezichtsvermogen en visuele hallucinaties.

- De symptomen van overdosering treden in het algemeen 30 minuten tot 3 uur na inname van het geneesmiddel op.

- Bij aanzienlijke overdosering deden zich ademnood, depressie van het CZS, die snel evolueert van een stuporeuze toestand naar coma, onbehandelbare zware convulsies, metabole acidose, acetonurie en hyperglycemie voor.

- Overdosering van isoniazide kan fataal zijn wanneer ze niet of op een slechte manier behandeld wordt.

- Men veronderstelt dat de convulsies, die door isoniazide veroorzaakt worden, ontstaan door vermindering van de concentratie aan gamma-aminoboterzuur (GABA) op het niveau van het CZS, wat waarschijnlijk een gevolg is van de remming door isoniazide van de activiteit van cerebraal pyridoxine-5-fosfaat in de hersenen.

. Behandeling

- Tijdens de behandeling van een overdosering van isoniazide, moeten de luchtwegen volledig vrij worden gehouden en moet er onmiddellijk voor een adequate respiratoire stofwisseling worden gezorgd.

- Men kan de convulsies onder controle brengen door I.V. toediening van diazepam of kortwerkende barbituraten en door toediening van een dosis pyridoxine hydrochloride die gelijk is aan de ingenomen dosis isoniazide.

- Doorgaans geeft men 1 tot 4 g pyridoxine hydrochloride I.V., gevolgd door 1 g I.M. alle 30 minuten tot de volledige dosis toegediend is.

- Bloedgassen, ionogram, glycemie en ureumgehalte moeten worden bepaald.

- Wanneer hemodialyse noodzakelijk is, moet het bloed worden getypeerd en een kruisproef worden uitgevoerd voor de rhesus compatibiliteit. Men dient natriumbicarbonaat I.V. toe om een metabole acidose te controleren en herhaalt dit indien nodig; de dosering wordt aangepast op basis van de resultaten van de laboratoriumtesten. Bij bepaalde patiënten heeft pyridoxine een gunstig effect op het onder controle brengen van de acidose, waarschijnlijk door controle van de convulsies en de melkzuur-acidose die er het gevolg van zijn.

- Men moet zo snel mogelijk starten met een geforceerde osmotische dialyse om de renale klaring van het geneesmiddel te verhogen en deze gedurende verschillende uren verder zetten na klinische verbetering om de volledige renale klaring van het geneesmiddel te verzekeren en om herval te voorkomen.
Vloeistofinname en -uitscheiding moet worden gecontroleerd.

- Bij zeer ernstige gevallen moet men hemodialyse of, indien dit niet mogelijk is, peritoneale dialyse toepassen in associatie met een geforceerde diurese.

- Bovendien moeten er ook maatregelen worden genomen tegen hypoxie, hypotensie en aspiratie-pneumonie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

- Situering

NICOTIBINE is een eerste keuze antituberculose antibioticum met bactericide werking.

- Spectrum

. Isoniazide beschikt over een sterke en specifieke activiteit enkel ten opzichte van Mycobacteriën.

. "In vitro" en "in vivo", is isoniazide actief tegenover *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis* en bepaalde *M. Kansasii* stammen.

. In vitro, is de minimaal inhiberende concentratie (M.I.C.), voor de meeste gevoelige bacteriën, 0.02-0.2 mcg/ml in Löwenstein-Jensen milieu.

. Bij *M. tuberculosis* stammen werd zowel in vitro als in vivo een natuurlijke of een verworven resistentie aangetoond tegenover isoniazide.

. Wanneer isoniazide alleen gebruikt wordt bij een behandeling van klinische tuberculose, ontwikkelen zich snel resistente bacteriestammen die in het begin gevoelig waren.
Vermits het geneesmiddel echter enkel gebruikt wordt bij een preventieve behandeling, levert het ontstaan van resistentie geen groot probleem op.

. Vermits, bij de behandeling van klinische tuberculose, isoniazide toegediend wordt in combinatie met andere antituberculose middelen, kan het ontstaan van resistente stammen vertraagd of voorkomen worden.
Er is schijnbaar geen kruisresistentie tussen isoniazide en de andere antituberculose agentia.

- Farmacodynamische eigenschappen

. Het werkingsmechanisme van NICOTIBINE berust waarschijnlijk op een specifieke interferentie ervan met bepaalde fasen van het bacteriële metabolisme. Hierdoor wordt de normale groei van de tuberculose bacil geremd.

- Farmakokinetische eigenschappen

. NICOTIBINE wordt snel en volledig geabsorbeerd. De serumpiek wordt bereikt tussen het eerste en het tweede uur. 1 tot 6 uur na inname zijn de serumspiegels tot de helft teruggebracht, dit in functie van de snelheid van acetylatie.

. Isoniazide verspreidt zich zeer goed in alle biologische weefsels en lichaamsvochten (speeksel, spuugsel, faeces). Het passeert de placenta en komt tevens in de moedermelk terecht, waar de bekomen concentraties even hoog zijn als in serum. Het
wordt uit het lichaam verwijderd via ontlasting, speeksel, opgehoeste fluimen en urine waarin 50 tot 70% van de toegediende hoeveelheid wordt teruggevonden, gedurende de eerste 24 uren, en dit onder vorm van inactieve metabolieten en onder onveranderde actieve vorm.

. Het metabolisme gebeurt vooral via acetylatie en deshydrazinatie. De snelheid van acetylatie is variabel, waardoor men patiënten met trage en snelle acetylatie kan onderscheiden.
Na toediening van gelijke dosissen, zijn bij de eersten de serumspiegels hoger.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Houdbaarheidstermijn

De vervaldatum staat op de verpakking na de afkorting Exp.: de eerste twee cijfers duiden op de maand (eerste dag) en de vier laatste op het jaar.

6.4 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaring

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Niet boven 25°C bewaren.

Bewaar geneesmiddelen buiten het bereik en zicht van kinderen.

7. REGISTRATIEHOUDER

Doos met 30 tabletten in blisterverpakking.

10. LAATSTE BIJWERKING VAN DE BIJSLUITER :

Econophar SPRL
A. De Coninckstraat 13
3070 Kortenberg

FABRIKANT

Erfa NV
Landbouwersstraat 25
B -1040 Brussel

oktober 2002.