

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tibinide 300 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller isoniazid 300 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit, rund, plan med brytskåra, diameter 10 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av tuberkulos förorsakad av *Mycobacterium tuberculosis*.

Andra officiella rekommendationer vid användning av antituberkulosmedel ska också tas i beaktande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Tibinide tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten eller annan dryck.

Dosen tas på fastande mage minst en timme före eller två timmar efter måltid.

Bortglömd dos ska intas så snart som möjligt. Om tidsintervallet till nästa ordinarie dos är mindre än 6 timmar behöver den bortglömda dosen dock inte intas.

Aktiv tuberkulos

Vid behandling av aktiv tuberkulos måste Tibinide alltid ges som kombinationsbehandling tillsammans med andra läkemedel mot tuberkulos.

Daglig behandling:

Vuxna: 5 mg/kg kroppsvikt/dag, maximalt 300 mg/dag,

Till patienter som väger >45 kg är den dagliga dosen 300 mg, administrerad som en singeldos.

Behandling av patienter med kroppsvikt <45 kg

Tibinide tabletter 300 mg är inte indicerat för behandling av patienter som väger <45 kg eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig med denna tablett.

Intermittent behandling:

10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/vecka, maximalt 900 mg/dag.

Patienter 21-39 kg: 300 mg 3 gånger/vecka.

Patienter 40-70 kg: 600 mg 3 gånger/vecka.

Patienter >70 kg: 900 mg 3 gånger/vecka.

Pediatrik population

Tibinide tabletter 300 mg ska inte ges som intermittent behandling till barn <21 kg eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig.

Behandlingstidens längd är beroende av såväl typ av diagnos som vald kombinationsbehandling tillsammans med isoniazid. Nationella/internationella behandlingsriktlinjer (såsom http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) bör konsulteras.

Latent tuberkulos (monoterapi)

Vuxna: 300 mg/dag i minst 6 månader.

Pediatrik population

Tibinide tabletter 300 mg är inte lämpligt för barn <25 kg för denna indikation eftersom lämplig dosjustering inte är möjlig. Vid behandling av barn rekommenderas en annan formulering innehållande mindre mängd isoniazid.

Nedsatt njurfunktion

Vanligtvis rekommenderas ingen dosjustering vid nedsatt njurfunktion. Patienten ska dock övervakas med avseende på tecken på isoniazidtoxicitet, särskilt perifer neuropati. En dosreduktion till 2/3 av normal dos ska övervägas till långsamma acetylerare med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min) eller vid tecken på isoniazidtoxicitet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data indikerar att farmakokinetiken förändras för isoniazid hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska därför noga observeras med avseende på isoniazidtoxicitet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Akut leversjukdom oavsett orsak, läkemedelsinducerad leversjukdom, tidigare isoniazid-associerad leverskada eller tidigare allvarlig biverkan vid behandling med isoniazid såsom läkemedelsinducerad feber, frossa eller artrit.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion, undernäring, alkoholism

Allvarlig och i vissa fall fatal hepatit i samband med isoniazid-behandling har rapporterats. De flesta av dessa fall inträffade inom behandlingens första tre månader, men hepatotoxicitet kan också utvecklas efter längre tids behandling. Övervakning av leverfunktionen ska ske för att minska risken för allvarlig leverskada.

Patienten bör dessutom övervakas med avseende på tidiga möjliga symtom på leverskada och instrueras att ta kontakt med läkare vid symtom som anorexi utan annan förklaring, ihållande trötthet, svaghetskänsla i mer än tre dagar i följd, ikterus, klåda, ihållande parestesi i händer och fötter, ömhet i buken (särskilt i övre högra delen), matsmältningsbesvär exempelvis illamående, kräkningar, uppkördhet, diarré, förstoppning eller om mörkfärgad urin

observeras. Vid förekomst av dessa symtom ska utsättning av isoniazid omedelbart övervägas.

Patientgrupper med ökad risk för utveckling av hepatit inkluderar:

- Ålder >35 år.
- Dagligt intag av alkohol (patienten ska avrådas från att inta alkohol, se avsnitt 4.5).
- Patienter med aktiv kronisk leversjukdom.
- Missbrukare av injicerade droger.

I tillägg till regelbunden övervakning ska leverenzymerna (särskilt ASAT och ALAT) monitoreras hos dessa patienter innan isoniazidbehandling påbörjas och med regelbundna intervall under behandlingen.

Dessutom ska följande patientgrupper övervakas noggrant:

- Patienter med samtidig kronisk medicinering (se avsnitt 4.5).
- Förekomst av perifer neuropati eller tillstånd som predisponerar för neuropati.
- Gravida patienter.
- Patienter med HIV-infektion.

Förhöjda leverfunktionsvärden är vanligt under behandling med isoniazid. Dessa effekter på leverfunktionstestet är vanligtvis milda till måttliga och normaliseras vanligtvis spontant inom tre månader, även om behandlingen fortgår.

Om de förhöjda leverfunktionsvärdena överskrider tre till fem gånger den övre gränsen för vad som anses vara normalt rekommenderas starkt att det övervägs att avbryta behandlingen.

Kombination med rifampicin ökar risken för leverskada. Vid lever- och/eller njurinsufficiens bör patienterna följas med avseende på organfunktionerna.

Patienter ska avhålla sig från alkohol under behandlingen med Tibinide (se avsnitt 4.5).

Vid misstanke om biverkningar orsakade av överdosering av isoniazid på grund av förlångsammad elimination kan patientens acetyleringsförmåga undersökas.

Nedsatt njurfunktion

Vid starkt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <25 ml/min) bör dosen reduceras, speciellt hos långsamma acetylerare, för att undvika ökad risk för biverkningar såsom perifer neuropati. Intag av pyridoxin kan övervägas.

Neuropati

Perifer neuropati är den vanligast förekommande toxiska effekten av isoniazid (se avsnitt 4.8). Frekvensen beror på dosen och predisponerande faktorer såsom malnutrition, nedsatt njurfunktion, alkoholism eller diabetes. Samtidig tillförsel av pyridoxin minskar avsevärt risken för utveckling av neuropati. Pyridoxin ska därför ges samtidigt enligt officiella rekommendationer.

Kors-sensitivitet

Patienter som är överkänsliga mot etionamid, pyrazinamid, niacin (nikotinsyra) eller andra kemiskt besläktade läkemedel kan även vara överkänsliga mot denna produkt.

Epilepsi

Tibinide bör användas med försiktighet till epileptiker samt patienter med psykos i anamnesen på grund av ökad risk för biverkningar, såsom kramper samt ökad risk för återfall i psykos.

Diabetes mellitus

Patienter med diabetes mellitus ska följas noggrant eftersom blodglukoskontrollen kan påverkas av isoniazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alfentanil

Kronisk pre-/perioperativ användning av isoniazid kan minska plasmaclearance och förlänga durationen av alfentanil vilket kan kräva en justering av alfentanildosen.

Alkohol

Metabolismen av isoniazid kan vara förhöjd hos kroniska etyliker. Detta kan leda till sämre effekt av isoniazid samt till hepatotoxicitet.

Antacida

Absorptionen av isoniazid kan reduceras vid samtidig användning av aluminiuminnehållande antacida. Aluminiuminnehållande antacida bör undvikas i samband med isoniazidbehandling.

Antikoagulantia

Samtidig administrering av exempelvis warfarin med isoniazid kan hämma den enzymatiska metabolismen av antikoagulantia vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer med en ökad blödningsrisk. INR ska därför följas noggrant.

Bensodiazepiner

För bensodiazepiner som diazepam, flurazepam, triazolam och midazolam kan isoniazid minska den hepatiska metabolismen vilket kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av bensodiazepinen. Patienter ska övervakas med avseende på tecken på bensodiazepintoxicitet och dosen av bensodiazepinen ska justeras.

Disulfiram

Samtidig användning av disulfiram och isoniazid kan ge ökad incidens av effekter från centrala nervsystemet. Minskad dos eller utsättning av disulfiram kan vara nödvändigt.

Etosuximid

Plasmakoncentrationen av etosuximid kan öka och fall av intoxikation har beskrivits. Vid samtidig användning bör man överväga att monitorera plasmakoncentrationen av etosuximid. Dosen av etosuximid kan behöva reduceras.

Fenobarbital

Samtidig användning av fenobarbital och isoniazid kan leda till ökad hepatotoxicitet.

Fenytoin

Hos patienter med långsam acetylering av isoniazid kan metabolismen av fenytoin hämmas med ökad plasmakoncentration av fenytoin som följd. Vid kombinationsterapi bör plasmakoncentrationerna av fenytoin monitoreras vid in- och utsättning samt justeras om nödvändigt. Dosreduktion av fenytoin bör övervägas hos långsamma acetylerare.

Haloperidol

Samtidig användning av haloperidol och isoniazid kan öka plasmanivåerna av haloperidol. Patienten ska därför monitoreras med avseende på haloperidoltoxicitet och dosen av detta läkemedel ska om nödvändigt justeras.

Karbamazepin

Isoniazid kan hämma metabolismen av karbamazepin med stigande plasmahalter som följd.

Ketokonazol

Ketokonazolkoncentrationen kan minska till subterapeutisk nivå. Enstaka fallrapporter talar för detta. Dosen av ketokonazol behöver sannolikt ökas för att effekt ska uppnås.

Levodopa

Om kombinationen anses nödvändig kan högre doser levodopa testas om effekten ej är tillräcklig. Var dock uppmärksam på biverkningar så som förhöjt blodtryck om levodopadosen ökas.

Metotrexat

Risken för hepatotoxicitet kan vara förhöjd hos patienter med reumatoid artrit vid kombination av isoniazid och sulfasalazin eller metotrexat med eller utan samtidig behandling med TNF-alfa hämmare.

Paracetamol

Om en isoniazidbehandlad patient får plötsligt försämrad leverfunktion bör man tänka på paracetamolintaget även om doserna knappt överstiger rekommenderat dagligt intag.

Prednisolon

Prednisolon kan minska serumkoncentrationen av isoniazid. Därmed kan effekten av isoniazidbehandling minska. Den kliniska betydelsen är oklar. Dosjustering av isoniazid kan vara nödvändig.

Primidon

Isoniazid kan hämma metabolismen av primidon till fenobarbital.

Rifampicin

Kombinationen av rifampicin och isoniazid ökar risken för leverskada. Leverenzymerna bör kontrolleras under kombinationsbehandling.

Sulfasalazin

Risken för hepatotoxicitet kan vara förhöjd hos patienter med reumatoid artrit vid kombination av isoniazid och sulfasalazin eller metotrexat med eller utan samtidig behandling med TNF-alfa hämmare.

Teofyllin

Fallrapport och experimentella studier talar för att isoniazid kan hämma metabolismen av teofyllin med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalterna i plasma följas.

Tyramininnehållande livsmedel

Livsmedel innehållande tyramin, exempelvis ostar, har visat sig ge reaktioner, såsom ansiktsrodnad, hjärtklappning, takykardi samt förhöjt blodtryck. Reaktionen har uppträtt 0,5-2 timmar efter intag av livsmedlet och har i allmänhet försvunnit inom 2-4 timmar. Dessa reaktioner tyder på att isoniazid interfererar med nedbrytning av monoaminoxidas och därmed metabolismen av tyramin.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet. Dock bör isoniazid enbart ges under graviditet om nyttan med behandlingen bedöms överväga dem potentiella riskerna för fostret.

Amning

Isoniazid passerar över i modermjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

De viktigaste biverkningarna vid behandling med isoniazid är perifera och centrala neurotoxiska effekter och allvarlig, i vissa fall fatal, hepatit.

De biverkningar som bedöms ha en möjlig relation till behandlingen anges nedan efter organsystem och frekvens. Dessa data baseras snarare på publicerade data från litteraturen huvudsakligen framtagna efter godkännandet än på randomiserade kliniska studier. Frekvens kan därför ofta inte anges. Frekvenserna definieras som: 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).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Perifer neuropati som vanligtvis föregås av parestesi i händer och fötter. Frekvensen beror på dos och predisponerande faktorer såsom malnutrition, alkoholism eller diabetes. Detta har rapporterats hos 3,5 – 17 % av patienterna som behandlats med isoniazid. Samtidig behandling med pyridoxin minskar denna risk betydligt (se avsnitt 4.4).
Mindre vanliga	Kramper, toxisk encefalopati.
Ingen känd frekvens	Yrsel, huvudvärk, tremor, vertigo, hyperreflexi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga	Minnesstörningar, toxisk psykos.
Ingen känd frekvens	Förvirring, desorientering, hallucinationer.

Blodkärl

Ingen känd frekvens Vaskulit.

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet, flatulens, buksmärta, förstoppning, pankreatit.

Lever och gallvägar

Mycket vanliga Övergående serumtransaminasökning.
Mindre vanliga Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta DRESS-syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms"), toxisk epidermal nekrolys (TEN). Risken för TEN är förhöjd hos patienter med samtidig HIV-infektion.

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens Urinretention, nefrotoxicitet inkluderande interstitiell nefrit.

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens Hyperglykemi, metabolisk acidosis, pellagra.

Allmänna symtom

Ingen känd frekvens Allergiska reaktioner med hudmanifestationer (exantem, erytem, erytema multiforme), pruritus, feber, leukopeni, anafylaxi, allergisk pneumonit, neutropeni, eosinofili, Steven-Johnson syndrom, lymfadenopati, reumatiskt syndrom, lupus-liknande syndrom.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens Anemi (hemolytisk, sideroblastisk eller aplastisk), trombocytopeni, leukopeni (allergisk), neutropeni med eosinofili, agranulocytos.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Ingen känd frekvens Pneumonit (allergisk)

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Ingen känd frekvens Artrit

Ögon

Ingen känd frekvens Optisk atrofi eller neurit

För rekommendationer angående hantering av biverkningar relaterade till tuberkulosbehandling bör nationella och/eller internationella riktlinjer konsulteras (t ex WHO-guideline http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Toxiciteten potentieras av alkohol. Letal dos 80-150 mg/kg kroppsvikt. 5 g till 15-åring gav letal intoxikation. 900 mg till 8-åring gav måttlig intoxikation. 2-3 g till 3-åring gav allvarlig intoxikation. 3 g till 15-åring och 5-7,5 g till vuxna gav mycket allvarlig intoxikation. 1,5 g till vuxen kan orsaka intoxikation.

Symtom: Typiskt är kramper och metabolisk acidosis. Dessutom periorbitala myoklonier, yrsel, tinnitus, tremor, hyperreflexi, parestesier, hallucinos, medvetandesänkning. Andningsdepression, apné. Takykardi, arytmier, blodtrycksfall. Illamående, kräkningar. Feber, rhabdomyolys, DIC, hyperglykemi, hyperkalemi. Leverpåverkan.

Behandling: Om befogat, ventrikeltömning (förutsatt att patienten ej har kramper), kol. Antidot: Vid kramper och metabolisk acidosis ges pyridoxin 1 g per g isoniazid. Vid kramper och okänd dos ges 5 g pyridoxin i.v. Om kramper ej föreligger ges 2-3 g pyridoxin i.v. som profylax. Pyridoxin bör spädas för att minska kärlretning och ges under 30 min via infusionspump eller motorspruta. Dosen bör upprepas vid behov. Diazepam potentierar pyridoxinets effekt. Diazepam i hög dos kan också prövas mot kramper om pyridoxin inte finns tillgängligt. I svåra fall respiratorbehandling. Korrektion av syrabas- och elektrolyttrubbning. Sörj för god diures. Hemodialys eller hemoperfusion vid mycket svåra förgiftningsfall. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot tuberkulos
ATC-kod: J04AC01

Isoniazid är ett kemoterapeutikum mot tuberkulos och utgör tillsammans med rifampicin förstahandsmedel vid tuberkulosbehandling. Isoniazid är aktivt mot *M. tuberculosis* och *M. bovis*. Atypiska mykobakterier är i enstaka fall känsliga för isoniazid. Behandling bör anpassas efter resistensmönster.

Risken för resistensutveckling är vid monoterapi stor och isoniazid bör därför alltid ges i kombination med andra tuberkulosmedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Isoniazid absorberas snabbt och fullständigt, med en biotillgänglighet på $\geq 80\%$ och med god fördelning till de flesta vävnader. En maximal plasmakoncentration av 3-5 $\mu\text{g/ml}$ uppnås i regel 1-2 timmar efter peroralt intag av 5 mg/kg. Samtidigt födointag fördröjer och nedsätter absorptionen. Isoniazid genomgår en märkbar pre-systemisk förstapassage-metabolism i tunntarm och lever.

Efter en engångsdos av isoniazid tablett 300 mg till friska frivilliga var medelvärdet för C_{\max} 7,9 mikrog/ml ($\pm 2,42$), och motsvarande värde för AUC var 32,1 mikrog.h/ml ($\pm 13,2$). Medelvärdet för t_{\max} var 0,72 ($\pm 0,42$) timmar.

Distribution:

Isoniazid distribueras i kroppen med en skenbar distributionsvolym på 0,57-0,76 l/kg.

Proteinbindningen är mycket låg (0-10%).

I likvor uppnås normalt ca 20% av koncentrationen i plasma, en siffra som vid meningit kan stiga ända upp till 65%. I pleura kan 45% av serumkoncentrationen uppnås. Isoniazid uppvisar god penetration till kaverner.

Metabolism och utsöndring:

Isoniazid metaboliseras i tunntarmens mukosa och i levern. Först sker inaktivering via acetylering, därefter hydrolyseras acetylisoniazid ytterligare. Genetiska skillnader föreligger för acetyleringen, ca 1/3 av svenskarna är snabba acetylerare och 2/3 långsamma. På grund av dessa genetiska skillnader varierar halveringstiden för isoniazid mellan 1 och 3,5 timmar.

Nedsatt njurfunktion förlångsammare eliminationen hos långsamma acetylerare. Inom 24 timmar utsöndras via njurarna mellan 75 och 95% av given dos, främst som inaktiv metabolit. Mindre än 10% utsöndras i feces. De främsta utsöndringsprodukterna i urin är N-acetylisoniazid och isonikotinsyra.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för isoniazid och dess metaboliter hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte fullständigt dokumenterad. Det är dock känt att halveringstiden för isoniazid är förlängd och exponeringen ökad hos långsamma acetylerare. Exponeringen för de inaktiva metaboliterna är troligen ökad för både långsamma och snabba acetylerare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild fara för människa vid rekommenderade doser baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad toxicitet, genotoxicitet, carcinogen potential, reproduktionstoxicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, stearinsyra, talk, kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i vita plastburkar av HDPE (high density polyetylen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7564

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1965-04-12/2002-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-01