

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSOVİT tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

Etkin madde:

İzonikotinic asid hidrazid (izoniazid) 100.0 mg

Piridoksin hidroklorür (Vitamin B₆) 25.0 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol 140.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, beyazımsı renkli, kokusuz, yuvarlak, bir yüzü ortadan çentikli, bir yüzü "d" amblemlı, homojen görünümlü tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İsovıt, tüberkülozun bütün şekil, lokalizasyon ve safhalarında tedavi edici, enfekte bir çevrede yaşayan, deri reaksiyonları pozitif olan şahıslarda ise profilaktik olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Aktif tüberküloz tedavisinde:

Erişkinlerde günlük doz kg başına 5 mg olarak hesaplanır ve tek doz halinde verilir. Bu durumda günlük doz 300 mg'ı aşmamalıdır, ya da haftada 2-3 kez olmak üzere 15 mg/kg olarak verilebilir. Bu durumda 900 mg geçilmemelidir.

İsovıt klinik ve bakteriyolojik iyileşmeden sonra bile altı ay müddetle kullanılmalıdır.

Müstahzar diğer bütün tüberkülostatiklerle beraber verilebilir.

Prevantif tedavi uygulananlarda:

Erişkinlere tek doz halinde günde 300 mg olarak verilir.

Uygulama şekli:

İsovit tabletler oral olarak alınmaktadır. Bir bardak su ile açken (yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra) alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda İsovit dozu 2/3 oranında azaltılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

İsovit kullanan ve kronik karaciğer hastalığı veya ağır renal disfonksiyonu olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Aktif tüberküloz tedavisinde:

Çocuklarda günlük doz enfeksiyonun şiddetine göre kg başına 10-20 mg olarak hesaplanır ve tek doz halinde verilir. Günlük doz 300 mg'ı aşmamalıdır. Ya da haftada 2-3 kez olmak üzere 20-40 mg/kg dozda kullanılır. Bu durumda doz 400 mg'ı geçmemelidir.

Preventif tedavi uygulananlarda:

Çocuklara kg başına 10 mg (tek doz halinde günde maksimum 300 mg) olarak verilir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda erişkin dozu uygulanmaktadır. Ancak, böbrek ve karaciğer fonksiyonları azalma ihtimaline karşı yaşlı hastalarda doz ayarlarken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İsovit aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir.

- Anamnezde rifampin, izoniazid, pirazinamid ve diğer bileşenlere karşı hipersensitivitesi olan bireylerde,
- İsovit kullanımına bağlı ağır karaciğer hasarı, herhangi bir etiyolojiye bağlı olarak gelişmiş akut karaciğer hastalığında,
- İzoniazide karşı ciddi advers reaksiyon (ateş, titreme ve artrit gibi) gösteren bireylerde kontrendikedir.
- İsovit'in preventif kullanımı için sınır yaş 35' dir. 35 yaşından sonra toksik etkilere tahammül azalacağından, preventif tedavi yapılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- İzoniazid ile tedaviye başlanmadan evvel oftalmik muayenelerin (oftalmoskopi dahil) yapılması tavsiye edilmektedir.
- Diabetes mellitus hikâyesi olan hastalarda izoniazid dikkatli kullanılmalıdır. Diyabetin kontrolünü güçleştirebilir.
- Hastada aşırı duyarlılık görüldüğünde bütün ilaçlar kesilmeli ve hipersensitivite belirtisinin ilk işaretine karşı hasta değerlendirilmelidir.
- İsovıt kullanan bazı hastaların aşağıdaki konularda dikkatle takip edilmesi gerekir:

İsovıt ile aynı zamanda fenitoin (difenilhidantoin) alan hastalar. İzoniazid fenitoinin itirahını yavaşlatır veya etkisinin uzamasına neden olabilir. Fenitoin intoksikasyonundan kaçınmak için uygun bir antikonvülsan dozu ayarlanmalıdır.

Şiddetli ve bazen ölümcül olabilen hepatit gelişebilir. Risk yaş bağımlı olsa da çocuklarda da bildirilmiştir.

Her gün alkol alanlar. Düzenli alkol kullanımı izoniazide bağlı olarak ortaya çıkan hepatitin görülme insidansını arttırabilir.

HIV pozitif hastaların izoniazid ile tedavilerine hastanede başlanması ve başlangıçta karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir.

Kronik karaciğer hastalığı veya ağır renal disfonksiyonu olan hastalar. periferik nöropatisi olan ya da nöropatiye yatkınlığı olan kişiler, hamileler, ilaç bağımlılarında ilaç dikkatli kullanılmalıdır ve sık olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

İzoniazid plasentadan rahatlıkla geçer. Ancak çok gerekli olduğu durumlarda gebelerde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Her bir İSOVİT tablette 10 g'dan az (140,5 mg) mannitol içermektedir. Bu sebeple, herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İzoniazid karaciğerde birçok mikrozomal oksidaz enzim alttıplerini [CYP1A2 (zayıf inhibitör), CYP2C9 (zayıf inhibitör), CYP2C19 (güçlü inhibitör) ve CYP3A4 (güçlü inhibitör)] inhibe eder; bu enzimlerle metabolize olan ilaçların plazma düzeyleri artabilir.

- Antitüberküloz ajanlar:

İzoniazidin sikloserin ve etiyonamid ile birlikte sinir sistemi üzerinde aditif advers etkisi olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Bu nedenle izoniazid kullanan hastaların sikloserin veya etiyonamid alırken dikkatli olması gerekir.

Aminosalisilik asit izoniazidin asetilasyonunu yavaşlatır. Fakat bu etki klinik açıdan pek önem taşımaz.

İzoniazid ile tedavi esnasında BCG aşısı yapılması aşının etkinliğini azaltır.

- Karbamazepin:

Günde 200 veya 300 mg izoniazid alan hastalara karbamazepin uygulanması durumunda karbamazepinin serum konsantrasyonlarında artma gözlenir. Ataksi, baş ağrısı, kusma, bulanık görme, uyuşukluk ve konfüzyon gibi karbamazepinin toksisite semptomları görülebilir. Karbamazepin dozu düşürüldüğünde veya izoniazid kullanımına son verildiğinde toksisite belirtileri kaybolur. Bu etkileşim izoniazidin karbamazepinin hepatik metabolizmasını inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. İzoniazid ve karbamazepinin birlikte kullanılması izoniazidin hepatotoksisite riskini arttırabilir. İki madde birlikte uygulanacağı zaman karbamazepinin serum konsantrasyonları yakından takip edilmelidir.

- Fenitoin:

İzoniazid; fenitoinin hepatik metabolizmasını inhibe eder ve plazma fenitoin seviyelerinde artışa yol açar. Bazı hastalarda buna bağlı toksisite görülebilir. Fenitoin toksisitesi daha çok izoniazidi yavaş inaktive edenler ve aynı zamanda aminosalisilik asit kullanan hastalarda görülür. İzoniazid ve fenitoini aynı zamanda kullanan hastalar fenitoin intoksikasyonu bakımından dikkatle takip edilmeli ve antikonvülsan dozu aşamalı biçimde düşürülmelidir.

- Rifampin:

Anamnezde rifampin, izoniazid, pirazinamid ve diğer komponentlere karşı hipersensitivitesi olan bireylerde kullanılmamalıdır. Rifampinin izoniazid ile birlikte kullanılması hepatotoksisite riskini artırır. Rifampin izoniazidin metabolizasyonunu değiştirerek toksik metabolitlerinin miktarını artırır.

- Serotonerjik ajanlar:

İzoniazid, bir miktar MAO inhibitör etki gösterir. İzoniazid, selektif serotonin reuptake inhibitörleri veya serotonerjik ajanlar ile kombine edilecekse serotonin sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Yüksek miktarda tiramin içeren beslenmeden kaçınılmalıdır.

- Benzodiazepinler (Diazepam, alprazolam, lorazepam, vs):

Benzodiazepinler ile izoniazidin eş zamanlı kullanımı, benzodiazepinlerin atılımını azaltmak ve yarı ömürlerini uzatmak suretiyle farmakolojik etkilerinin artmasına sebep olabilir. Bu mekanizma, benzodiazepinlerin CYP450 3A4 hepatic oksidatif metabolizmasını inhibe etmesi ile ilişkilidir. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Haloperidol:

İsoniazid, birlikte kullanılmaları durumunda, haloperidolün metabolizmasını azaltmak suretiyle serum seviyesini artırabilir. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Klorpromazin:

İSOVİT ve klorpromazinin birlikte kullanımına ilişkin bir veri bulunmamakta olup yine de kullanmadan önce doktora danışılmalıdır.

- Narkotikler (Meperidin):

İsoniazid ve meperidin eş zamanlı kullanılması sırasında, hipotansiyon ve merkezi sinir sistemi depresyonu tespit edilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Alfentanil:

CYP450 3A4 hepatic metabolizmayı inhibe eden ilaçlar (ör. izoniazid) ile birlikte kullanılması alfentanilin serum konsantrasyonlarının yükselmesine sebep olabilir. Buna bağlı olarak bazı hastalarda sedasyon ve solunum depresyonu rapor edilmiş olup bu sebeple, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Antikoagülanlar (Varfarin):

İsoniazid, birlikte kullanılmaları durumunda, varfarinin metabolizmasını azaltarak antikoagülan etkisinin artmasına sebep olabilir. Bu etki, günlük 600 mg izoniazid kullanıldığı durumlarda tespit edilmiştir. Diğer oral antikoagülanlar da benzer şekilde izoniazidden etkilenebilir. Etkileşiminin, CYP450 2C9 hepatic metabolizmayı inhibe etmesi sebebiyle gerçekleştiği öngörülmektedir. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Parasetamol (Asetaminofen):

Bazı raporlar, izoniazidin, birlikte kullanılmaları durumunda, parasetamolün hepatotoksik etkilerinde artışa sebep olduğunu göstermiştir. Mekanizma, eş zamanlı kullanımda asetaminofenin CYP450 2E1 metabolizmasının indüklenmesi sonucu toksik metabolitlerin oluşması veya izoniazidin kullanımının durdurulmasından sonra parasetamolün

metabolizmasındaki geçici artış ile ilişkili olabilir. Her iki madde de ayrı ayrı hepatotoksik etkilidir. Bu sebeplerle, bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Teofilin:

İzoniazid ile birlikte kullanıldığında teofilin metabolizması azaldığından serum düzeyi artabilir. Serum teofilin düzeyleri izlenmelidir.

- Diğer ilaçlar:

Aluminyum hidroksit jel izoniazidin absorpsiyonunu azaltır. İzoniazid antiasidlerden en az 1 saat önce uygulanmalıdır. Disülfiramla birlikte izoniazid alan hastalarda koordinasyonda güçlük ve psikotik semptomlar ortaya çıkabilir. Dopamin matabolizmasında olabilecek olası değişiklikler nedeniyle bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Enfluran uygulandığında hızlı asetilleyicilerde renal fonksiyonlar izlenmelidir.

Klopidogrel ve tramadol gibi ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Prokainamid: Plazma prokainamid konsantrasyonunu arttırabilir.

İzoniazidin bazı yiyecek ve içecek maddeleri ile de etkileşim gösterdiği bilinmektedir. Bunlar:

- Peynir: İzoniazid kullanan ve peynir tüketen bazı hastalarda al basması şeklinde reaksiyonların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu durumun, monoamin oksidaz ve histaminin izoniazid tarafından inhibe edilmesi ve histamin intoksikasyonunun ortaya çıkması sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir.

- Balık: İzoniazid kullanan ve histamin içeriği zengin olan balıkları (ör. Ton balığı) tüketen bazı hastalarda al basması şeklinde reaksiyonların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu durumun, monoamin oksidaz ve histaminin izoniazid tarafından inhibe edilmesi ve histamin intoksikasyonunun ortaya çıkması sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir.

- Alkol: Alkolik hastalarda, indüklenmiş izoniazid hepatotoksisitesinin görülme insidansı yüksektir.

İzoniazid ayrıca bakır sülfat glukoz testinde yalancı pozitif sonuç verebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum /ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 5.3.) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İsovit gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İzoniazid plasentadan rahatlıkla geçer. Ancak çok gerekli olduğu durumlarda gebelerde kullanılmalıdır. Ancak fetüsdeki tüberküloz riskinden dolayı tedavinin önerildiği durumlar olabilir.

Laktasyon dönemi

İzoniazidin sütteki konsantrasyonu maternal plazma konsantrasyonu ile aşağı yukarı aynıdır. Süte plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonda geçer. Bu nedenle ilacın alınmasının anne için önemi düşünülerek emzirmeye son verilmesi veya ilacın bırakılması şeklinde bir karar alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımını etkilediğine dair herhangi bir bilgi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yan etki reaksiyonları daha çok sinir sistemi ve karaciğer üzerinde görülür.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Lupus eritematosus benzeri sendrom

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz, hemolitik, sideroblastik veya aplastik anemi, trombositopeni ve eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ateş, deride kızarıklık, lenfadenopati, alerjik pnömonit

Kardiyovasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit, hipertansiyon, palpitasyon, taşikardi

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Piridoksin eksikliği, pellegra, hiperglisemi, metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Toksik psikoz, hafıza bozuklukları

Bilinmiyor: Kendini kontrol edememe gibi psikişik bozukluklar, depresyon, konfüzyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Periferal nörit, yavaş asetilleyicilerde daha sık görülür.

Yaygın olmayan: Toksik ensefalopati, konvülsiyonlar, öfori,

Bilinmiyor: Baş ağrısı, titreme, vertigo, hiperfleksi, parestezi, uykusuzluk, kaslarda çekilmeler, bilinç bozukluğu

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görmede bozukluk, optik atrofi, nörit

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Bulantı, kusma ve mide ağrısı, gaz gibi epigastrik rahatsızlıklar, anoreksi, ağız kuruluğu, kabızlık

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Serum transaminaz seviyelerinde (ALT, AST) yükselmeler

Seyrek: Ciddi ve bazen fatal hepatit.

Bilinmiyor: Bilirubinemi, bilirubinuri, sarılık, ilerleyici karaciğer hasarı genellikle yaş ile artmaktadır.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Romatik sendrom, el ve ayaklarda titreme ve/veya uyuşma

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon, interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Genel prodromal semptomlar yorgunluk, malasi ve güçsüzlük

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gerekli müdahale yapılmadığı takdirde izoniazidin doz aşımı fatal sonuçlara neden olabilir. Fakat birçok vakaya ilk 1-2 saat içinde müdahale edildiği rapor edilmiştir. 1.5 g izoniazidin yetişkinlerde akut toksisitelere yol açtığı bildirilmiştir. 35-40 mg/kg'lık dozlar nöbetle sonuçlanmıştır. 80-150 mg/kg izoniazid dozuna ciddi toksisiteler eşlik eder ve tedavi edilmezse mortaliteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar

ATC kodu: J04AC01

İzonikotinic asit hidrazididir. İzoniazid; ilacın enfeksiyon yerinde ulaştığı konsantrasyon ve enfekte edici organizmanın duyarlılığına bağlı olarak bakterisid veya bakteriyostatik etki gösterebilir. İzoniazidin etki mekanizması tam açıklık kazanmamıştır. Bakteriyel proteinlerin, nükleik asitlerin, karbohidratların ve lipidlerin metabolizmalarına müdahale ederek etkili olduğu sanılmaktadır. Esas etki mekanizmalarından biri de bakterinin majör komponentlerinden olan mukolik asit sentezini inhibe ederek bakterinin aside duyarlı olmasını ve hücre duvarının yıkılmasını sağlamasıdır. Bir başka görüşe göre bakteri içine giren izoniazid orada bir peroksidazın etkisi altında hidrazin ve izonikotinic aside dönüşür.

İzonikotinic asit bakteride nikotinic asidin antimetaboliti olarak etki yapar ve bir koenzim A türünün sentezini bozar. Sonuçta hücrede hidrojen peroksid yıkımı olmaz ve fazla miktarda biriken bu madde letal etki yapar. İzoniazid bakteriye ancak bakteri, hücre bölünme durumunda iken etkilidir.

İzoniazid yüksek oranda özgünlük gösteren bir ajan olup özellikle *Mycobacterium* cinslerine karşı etkilidir. *M. tuberculosis*, *M. bovis* ve *M. Kansaii* 'nin bazı suşlarına karşı in-vivo ve in-vitro etkinlik gösterir.

Antibakteriyel Spektrumu ve Direnç Oluşumu:

İzoniazid, *Mycobacterium* türleri dışındaki diğer mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etki göstermez. Bu bakımdan çok dar spektrumlu bir ilaçtır. Gerek in vitro ortamda ve gerekse in vivo koşullar altında mikobakterilerde izoniazide karşı direnç gelişebilmektedir. Bunun hızı streptomisine karşı olduğundan çok daha düşüktür. İzoniazid tüberküloz tedavisinde tek

başına kullanılırsa ilaca karşı çok çabuk direnç gelişir. İsoniazidin diğer antitüberküloz ajanlarla beraber kullanılması direnç gelişimini geciktirir veya önler. Rifampin ve/veya etambutol ile ve bazen de ilave olarak pirazinamid veya streptomisin ya da diğer bir ilaç ile birlikte kullanılabilir.

İsoniazid ve piridoksin hidroklorürün yapılarındaki benzerlik, izoniazidin B6 vitaminine karşı antagonist bir tesir göstermesine yol açmakta, bu da uzun süre ve yüksek dozda izoniazid kullananlarda bazı sinir sistemi rahatsızlıklarına (polinevrit) neden olmaktadır. Piridoksin hidroklorür (B6 vitamini) verilen hastalarda bu gibi belirtiler görülmemektedir. Bu durum göz önüne alınarak İsovite tablet'in formülüne piridoksin HCl (B6 vitamini) ilave edilmiştir. İsovite uzun süre kesintisiz olarak verilebilir. İlaça dayanç yüksektir ve birikme belirtileri görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

İsoniazid gastrointestinal sistemden tamamen absorbe olur, biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır. İlacın yiyeceklerle birlikte alınması absorpsiyonunu ve plazma doruk konsantrasyonunu düşürebilir. Oral uygulamayı takiben ilaç 1-2 saat içinde plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan bir çalışmada 9 mg/kg'lık oral tek dozdan 6 saat sonra ölçülen plazma konsantrasyonları, izoniazidi yavaş inaktive edenlerde ortalama 4.5 µg/ml hızlı inaktive edenlerde ise 1 µg/ml'dir.

Piridoksin, oral yoldan verildiğinde absorpsiyonu hızlıdır. Gastrik rezeksiyon yapılmış veya malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda absorbe edilen miktarları azalır.

Dağılım:

İsoniazid tüm doku ve vücut sıvılarına dağılır. Plazmada ancak %10 oranında proteine bağlanır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakine aşağı yukarı eşittir. Ciltte bir miktar depolanır.

B₆ vitamini karaciğerde depolanır; beyin ve kaslarda da az miktarda depolanmaktadır. Yetişkinlerde vücutta depolanan toplam B6 vitamini miktarı yaklaşık 16-27 mg kadardır. Piridoksal ve piridoksal fosfat B6 vitamininin primer formlarıdır. Piridoksal fosfat proteinlere %100 oranında bağlanır. Piridoksinin yarı ömrü 15-20 gündür.

Biyotransformasyon:

Renal ve hepatik fonksiyonları normal bireylerde izoniazidin plazma yarı ömrü 1-4 saattir. Hepatik fonksiyon bozukluğu veya ciddi renal yetmezliği olan hastalarda bu süre uzayabilir.

İzoniazid karaciğerde asetilasyon ve dehidrazinasyon yoluyla inaktive edilir. İlacın başlıca metabolitleri asetilizoniazid, izonikotinic asit, monoasetilhidrazin, diasetilhidrazin ve izonikotinil glisin'dir. Asetil metaboliti inaktiftir. Asetillenme en önemli biyotransformasyon mekanizmasını oluşturur.

Piridoksinin piridoksal ve piridoksal fosfata dönüşümü eritrositlerde gerçekleşir. Piridoksin karaciğerde de fosforillenmeye uğrar. Piridoksal karaciğerde 4-piridoksik asit oluşturmak üzere oksitlenir.

Eliminasyon:

Asetilizoniazid böbreklerden izoniazide göre daha hızlı itrah edilir. Bu bakımdan ilacın itrah hızı asetilasyon hızı ile orantılıdır. İzoniazidin inaktivasyon hızı bireyin yavaş asetilleyici veya hızlı asetilleyici olma durumuna göre değişebilir.

Renal fonksiyonları normal olan yetişkin bireylerde 5 mg/kg'lık oral izoniazid dozunun yaklaşık % 75-96'sı 24 saat içinde değişmemiş ilaç olarak ve metabolitleri halinde idrarla atılır. İlacın çok küçük bir kısmı da tükürük ve feçesle atılır. İzoniazid hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.

Piridoksinin oluşan metabolitleri idarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Müstahzarın içerdiği etkin madde klinikte uzun yıllardır kullanılan bir maddedir. Hakkındaki çalışmalar tamamlanmıştır. Kullanımı ile ilgili olarak görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.4, 4.6, 4.8, 4.9).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristalin sellüloz (Avicel pH 101)

Polivinil pirolidon K25

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyolar.

Her bir kutu 100 tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli değildir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

73/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.1964

Ruhsat yenileme tarihi: 04.03.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ