SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isoniazid / Pyridoxine hydrochloride /Sulfamethoxazole / Trimethoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tablets

Q-TIB

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 300 mg isoniazid, 25 mg pyridoxine hydrochloride, 800 mg sulfamethoxazole and 160 mg trimethoprim.

Excipient with known effect: each tablet contains 0.03 mg of sodium benzoate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim tablets are white to off-white coloured capsule-shaped, biconvex uncoated tablets scored on both the sides, which allow the tablet contents to be divided into two equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets is indicated for HIV-infected adults, adolescents and children weighing over 14 kg for the prevention of opportunistic infections particularly tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci* (P. carinii) pneumonia, *Plasmodium falciparum* malaria, toxoplasmosis and bacterial infections sensitive to sulfamethoxazole/trimethoprim.

The decision on preventative treatment with Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should take account of local prevalence of tuberculosis, malaria and relevant bacterial infections and of official guidelines on the prevention of opportunistic infections. The guidelines will normally include those from WHO:

- Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations (2016)
- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (2015)
- Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edn (2015)

Pyridoxine in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets prevents isoniazid-induced neuropathy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be taken once a day and the duration of treatment should take into account official guidelines and will depend on recovery of the patient's immunity.

Adults

1 tablet once a day.

Adolescents and children

Body weight	Dose
Under 14 kg	Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets is not suitable; use alternative products containing lower amounts of the active ingredients to give suitable doses of isoniazid, pyridoxine, sulfamethoxazole and trimethoprim
14–24.9 kg	½ tablet once a day
25 kg and over	1 tablet once a day

Method of administration

Tablets should be taken at around the same time each day; preferably on an empty stomach (at least one hour before a meal or at least two hours after a meal).

Tablets can be broken into two equal halves, using the scorelines but they should not be crushed or chewed and they should be swallowed with water.

Renal impairment

Sulfamethoxazole can accumulate in patients with renal impairment and it may not be suitable for patients with creatinine clearance less than 30 ml/minute.

Patients with renal impairment should also be monitored for isoniazid toxicity, especially peripheral neuropathy.

Hepatic impairment

Hepatic impairment can cause accumulation of isoniazid and possibly also of sulfamethoxazole and trimethoprim. No recommendations are made on dose adjustment in hepatic impairment but the patient should be monitored for signs of toxicity.

Missed dose

It is important to take Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets regularly each day to maximise protection and to reduce the risk of organisms developing resistance to one or more of the active ingredients.

If it is less than 6 hours since the dose was due, the patient should take the missed dose at once and take the next one at the usual time. If more than 6 hours have passed since the dose was due, the patient should skip the missed dose and take the next one at the usual time. The patient should not take a double dose.

4.3 Contraindications

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets is contraindicated in patients with:

- hypersensitivity to any of the active ingredients, to sulfonamide drugs or to any of the excipients (see section 6.1)
- acute liver disease including, drug-induced liver disease and marked liver parenchymal damage
- previous severe adverse reactions to isoniazid such as drug fever, chills and arthritis
- previous isoniazid-induced liver damage
- previous severe adverse reactions to isoniazid such as drug fever, chills and arthritis
- risk of acute porphyria
- previous trimethoprim- or sulfonamide-induced immune thrombocytopenia
- megaloblastic anaemia due to folate deficiency

Isoniazid / Pyridoxine hydrochloride /Sulfamethoxazole / Trimethoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Tablets must also not be used concomitantly with clozapine because such use may increase the risk of myelosuppression and serious blood disorders.

4.4 Special warnings and precautions for use

Active infection

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets must not be given to patients with an ongoing infection such as active tuberculosis, malaria or another infection. The infection must be treated with appropriate antimicrobial regimen.

Hypersensitivity reactions

Rarely, sulfamethoxazole/trimethoprim can cause serious, life-threatening skin reactions such as toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome, especially in the first few weeks of treatment. Patients should be monitored closely for skin reactions and they should be advised to report immediately signs and symptoms such as rash often with blisters, skin discoloration, mucosal lesions, sore throat, fever, arthralgia, pallor and jaundice. If a serious skin reaction is suspected, Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets must be stopped and the patient should never receive sulfamethoxazole/trimethoprim.

The patient should also be monitored for signs and symptoms of other reactions induced by sulfamethoxazole/trimethoprim such as fulminant hepatic necrosis and respiratory-tract hypersensitivity (with cough, shortness of breath and pulmonary infiltrates). Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets must be stopped if these reactions occur.

Isoniazid-induced pancreatitis can occur. Patients should be advised to report any signs and symptoms of pancreatitis. Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be stopped and the patient should never receive isoniazid if the patient develops pancreatitis.

Patients hypersensitive to ethionamide, nicotinic acid (niacin), pyrazinamide and to other chemically related medicines may also be hypersensitive to isoniazid in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets.

Liver damage

Liver function should be assessed before starting treatment with Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets and the regularly during treatment because patients with HIV are at high risk of hepatitis with isoniazid. Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be stopped if the patient has symptoms of liver damage. Patients should be advised to report features of liver damage such as dark urine, jaundice, malaise, fatigue, abdominal tenderness (especially in the right upper quadrant), anorexia and nausea.

The risk of liver damage is increased if patients:

- are aged over 35 years
- slow acetylators (metabolism of isoniazid is slower, which can cause isoniazid accumulation)
- drink alcohol daily or excessively
- have chronic liver disease
- are malnourished
- take hepatotoxic drugs concomitantly
- abuse drugs by injecting them

Blood disorders and folate deficiency

The patient should be monitored for signs and symptoms of serious blood disorders (including thrombocytopenia, agranulocytosis and aplastic anaemia) induced by sulfamethoxazole/trimethoprim.

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets must be stopped if serious blood disorders occur.

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should not be given to patients with serious blood disorders unless that patient can be closely supervised.

Regular monitoring of blood counts is recommended in patients with folate deficiency (such as those who are elderly, malnourished or with malabsorption syndrome, abusing alcohol or receiving antiepileptic therapy). The risk of blood disorders due to sulfamethoxazole/trimethoprim is higher in those with folate deficiency.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Patients with glucose-6-phosphate (G6PD) deficiency should be monitored for haemolysis because sulfamethoxazole/trimethoprim in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets may induce haemolysis.

Diabetes Mellitus

Patients with diabetes should be monitored carefully because isoniazid in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets may affect blood glucose control.

Hyperkalaemia and metabolic acidosis

Serum potassium should be monitored in patients at risk of hyperkalaemia and hyponatraemia who are taking sulfamethoxazole/trimethoprim.

Sulfamethoxazole/trimethoprim is associated with metabolic acidosis and patients taking Isoniazid/ Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be monitored closely if metabolic acidosis is suspected.

Peripheral neuropathy

Patients with peripheral neuropathy or conditions predisposing to neuropathy should be carefully monitored. Although pyridoxine in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets reduces the risk of isoniazid-induced peripheral neuropathy, care is required in conditions such as malnutrition, renal impairment, alcoholism and diabetes.

Crystalluria

The patient should drink enough fluids to maintain adequate urine output and so avoid the small risk of crystalluria due to the precipitation of sulfonamide crystals. The risk of crystalluria is increased in malnourished patients.

Antibacterial-associated colitis

The possibility of antibacterial-associated (pseudomembranous) colitis should be considered if the patient develops diarrhoea. Rarely, long-term use of an antibacterial can lead to overgrowth of *Clostridium difficile*, which causes potentially serious antibacterial-associated colitis. Isoniazid/ Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be stopped if antibacterial-associated colitis is suspected and specific treatment of *C. difficile* infection should be considered. Antidiarrhoeal medicines (i.e. medicines which inhibit peristalsis) must not be given.

Elderly

Elderly patients are more susceptible to side effects of Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/ Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets, particularly because of the possibility of impaired kidney and liver function and concomitant use of other medicines.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Isoniazid inhibits CYP2C19 and CYP3A4, sulfamethoxazole inhibits CYP2C9, and trimethoprim inhibits CYP2C8 and OCT2 transporter. Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be used with care when it is co- administered with drugs that mainly use these pathways because it may increase levels of these drugs in the blood.

Diuretics

Thiazides diuretics: The risk of thrombocytopenia may be increased especially in the elderly.

Potassium-sparing diuretics: The risk of hyperkalaemia is increased with concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride, triamterene and spironolactone).

Anticoagulants

Isoniazid may increase the anticoagulant effects of coumarins (e.g. warfarin) and indandiones (e.g. phenindione). Close monitoring of anticoagulant activity may be required and the anticoagulant dose adjusted if necessary.

Sulfamethoxazole/trimethoprim may also increase the anticoagulant effects of coumarins (e.g. warfarin). Close monitoring of anticoagulation effect may be required and the anticoagulant dose adjusted if necessary.

Antiepileptics

Isoniazid may increase plasma levels of phenytoin, carbamazepine, ethosuximide and valproate. The dose of the antiepileptic may need to be adjusted accordingly to plasma concentrations of the antiepileptic and side effects.

Isoniazid used concomitantly with carbamazepine, phenytoin and primidone may increase the risk of liver damage.

Sulfamethoxazole/trimethoprim may increase the risk of phenytoin toxicity. Closer monitoring of toxicity and of serum phenytoin levels may be required.

Sedatives, analgesics and anaesthetics

Benzodiazepines: isoniazid may increase plasma levels of benzodiazepines (such as diazepam, flurazepam, midazolam and triazolam). The dose of the benzodiazepine may need to be reduced in case of excessive sedation. Further, concomitant use of isoniazid and some benzodiazepines may increase the risk of liver damage.

Alfentanil: isoniazid may prolong the duration of action of alfentanil. The dose of alfentanil may need to be adjusted.

Paracetamol: concomitant use of isoniazid and paracetamol may increase the risk of liver damage and possibly kidney damage.

General anaesthetics: isoniazid may increase the formation of the potentially nephrotoxic inorganic fluoride metabolite of enflurane when used concomitantly. Further, concomitant use of isoniazid and general anaesthetics may increase the risk of liver damage.

Antipsychotics

Chlorpromazine: carbamazepine may reduce the metabolism of isoniazid. Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Clozapine: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim with clozapine should be avoided because of the risk of serious blood disorders.

Haloperidol: isoniazid may increase plasma levels of haloperidol. Patients should be monitored for excessive effects of haloperidol and the haloperidol dose adjusted if necessary.

Drugs acting on the immune system

Methotrexate: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and methotrexate may increase the risk of bone marrow suppression and lead to blood disorders (additive effect on folate metabolism). Sulfamethoxazole/trimethoprim should be co-administered with methotrexate only if the benefits outweigh the risk and under careful monitoring of haematological parameters

Ciclosporin: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and ciclosporin may increase the risk of renal impairment. Close monitoring of renal function is recommended.

Corticosteroids: prednisolone may reduce plasma level of isoniazid and the dose of isoniazid may need to be increased, especially in patients who are rapid acetylators.

Drugs acting on the cardiovascular system

Digoxin: Concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and digoxin may increase the risk of digoxin toxicity. Monitoring of plasma digoxin levels is recommended.

Procainamide: concomitant use with isoniazid may increase the plasma concentrations of isoniazid. Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists: The risk of hyperkalaemia is increased with concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and ACE inhibitors (e.g. enalapril and quinapril) and angiotensin-II receptors antagonists.

Propranolol: concomitant use of isoniazid with propranolol may increase the plasma level of isoniazid.

Anti-infective drugs

Amodiaquine: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and amodiaquine may increase the risk of blood disorders; concomitant use is contraindicated

Sulfadoxine/pyrimethamine: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and sulfadoxine/ pyrimethamine may increase the risk of severe cutaneous reactions; concomitant use is contraindicated

Pyrimethamine: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and pyrimethamine may increase the risk of blood disorders including pancytopenia and megaloblastic anaemia. Close monitoring of haematological parameters is recommended if concomitant administration cannot be avoided (additive effect on folate metabolism).

Itraconazole and ketoconazole: isoniazid may markedly reduce plasma levels of itraconazole and concomitant use is not recommended. Isoniazid may also reduce the plasma levels of ketoconazole.

Drugs that can raise serum potassium level

The risk of hyperkalaemia is increased with concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim and drugs such as potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists.

Myelosuppressive drugs

Concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim with myelosuppressive drugs such as amodiaquine, zidovudine and ganciclovir may cause blood disorders. If concomitant treatment cannot be avoided, the patient's haematological parameters should be closely monitored.

Hepatotoxic drugs

Concomitant use of isoniazid with hepatotoxic drugs may increase the risk of liver damage. Such drugs include antiepileptics (e.g. carbamazepine, primidone and phenytoin), general anaesthetics, benzodiazepines and disulfiram.

Neurotoxic drugs

Concomitant use of isoniazid with other neurotoxic drugs may lead to additive neurotoxicity.

Other drugs

Theophylline: isoniazid may increase plasma levels of theophylline. The dose of theophylline may need to be adjusted according to theophylline plasma levels.

Hypoglycaemic drugs: concomitant use of sulfamethoxazole/trimethoprim with drugs for the treatment of type 2 diabetes (including sulfonylureas) may increase hypoglycaemic effect.

Antacids: Antacids such as aluminium hydroxide may reduce the absorption of isoniazid. Patients should avoid concurrent use and take isoniazid at least 1 hour before taking the antacid.

Interaction with food and drinks

Alcohol: daily or excessive use of alcohol may increase the risk of isoniazid-induced liver damage. Patients should be strongly advised to restrict alcohol use and those who use alcohol excessively should be monitored for hepatotoxicity.

Cheese and fish: concurrent ingestion of isoniazid with foods rich in histamine or tyramine may result in redness or itching of the skin, hot feeling, rapid or pounding heartbeat, sweating, chills or clammy feeling, headache, or lightheadedness.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

Trimethoprim in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets can cause folate deficiency in spermatogenic cells and may disrupt spermatogenesis in men.

Pregnancy

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets should be given in pregnancy only when its benefits are considered to outweigh the risks to the fetus.

Sulfamethoxazole/trimethoprim in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets may be associated with birth defects, particularly during the first trimester. Folate supplementation should be considered if the use of Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/ Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets is considered essential. The use of sulfamethoxazole/trimethoprim should be avoided in late pregnancy if there is a risk of precipitating hyperbilirubinaemia and kernicterus in the newborn (e.g. if born prematurely or has glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency).

Breastfeeding

Isoniazid in Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets enters breast milk. Therefore, consideration should be given to giving pyridoxine to the breast-feeding infant to avoid isoniazid side effects. Sulfamethoxazole/ trimethoprim also enter breast milk

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, the patient should be sure that effects of the underlying condition or possible rare side effects of Isoniazid/ Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets do not affect their ability to perform skilled tasks.

4.8 Undesirable effects

The most common adverse effects of isoniazid are peripheral neuropathy (but less likely with Isoniazid/ Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets because of the presence of pyridoxine) and transient increase in serum transaminase; the most common adverse effect of sulfamethoxazole/trimethoprim are gastrointestinal disturbance (e.g. nausea, vomiting and anorexia), skin reactions (e.g. rash and urticaria) and hyperkalaemia.

Adverse events reported with isoniazid and sulfamethoxazole/trimethoprim are listed below. Where they can be estimated, frequencies are defined as *very common* (≥ 1/10), *common* (1/100–1/10), *uncommon* (1/1000–1/100), *rare* (1/10 000–1/1000) or *very rare* (≤ 1/10 000) including isolated reports, or *not known* (frequency cannot be estimated from the available data).

Gastrointestinal disorders

Common: nausea, diarrhoea *Uncommon:* vomiting

Very rare: glossitis, stomatitis, antibacterial-associated (pseudomembranous) colitis, decreased appetite

Not known: flatulence, anorexia, dry mouth, abdominal pain, pancreatitis, constipation

Hepatobiliary disorders

Very common: transient increases of serum transaminases

Uncommon: hepatitis

Very rare: blood bilirubin increased, cholestatic jaundice, hepatic necrosis

Metabolic and nutrition disorders

Very common: hyperkalaemia

Very rare: hypoglycaemia, hyponatraemia, metabolic acidosis, renal tubular acidosis

Not known: hyperglycaemia, pellagra

Cardiac disorders

Not known: QT prolongation resulting in ventricular tachycardia and torsade de pointes arrhythmias

Blood and lymphatic system tract disorders, below, under 'Description of selected adverse reactions')

Very rare: leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, megaloblastic anaemia, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, methaemoglobinaemia, eosinophilia, purpura, haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Not known: sideroblastic anaemia, neutropenia with eosinophilia

Nervous system disorders

Very common: peripheral neuropathy but the inclusion of pyridoxine in [Product name] largely reduces this risk

Common: headache

Uncommon: seizures, toxic encephalopathy

Very rare: aseptic meningitis (see also, below, under 'Description of selected adverse reactions'), peripheral neuritis, ataxia, vertigo, tinnitus, dizziness

Not known: tremor, hyperreflexia

Psychiatric disorders

Uncommon: memory impairment, toxic psychosis

Very rare: depression, hallucinations

Not known: confusion, disorientation, hallucination, apathy, nervousness, insomnia

Immune system disorders

Very rare: serum sickness, anaphylactic reaction, allergic myocarditis, angioedema, pyrexia, hypersensitivity vasculitis resembling Henoch-Schoenlein purpura, periarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus

Not known: anaphylaxis, idiopathic thrombocytopenic purpura

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Very rare: cough, dyspnoea, lung infiltration (see also, below, under 'Description of selected adverse reactions')

Not known: pneumonitis (allergic)

Infections and infestations

Common: Candida overgrowth

Renal and urinary disorders

Very rare: renal impairment (sometimes reported as renal failure), tubulo-interstitial nephritis

Not known: urinary retention, raised blood-urea nitrogen and serum creatinine, toxic nephrosis with oliguria and anuria, crystalluria, nephrotoxicity in association with ciclosporin

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Very rare: arthralgia, myalgia

Not known: arthritis; rhabdomyolysis has been reported in patients with HIV infection receiving sulfamethoxazole/trimethoprim for treating or preventing *P. jiroveci* pneumonitis

Eye disorders

Very rare: uveitis

Not known: optic atrophy or neuritis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: rash

Very rare: photosensitivity, exfoliative dermatitis, fixed drug eruption, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (see also, below, under 'Description of selected adverse reactions')

Not known: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), pruritus, urticaria

General disorders

Not known: eosinophilia, vasculitis, lymphadenopathy, rheumatic syndrome, weakness, fatigue

Description of selected adverse reactions

Haematological effects

Most haematological effects are mild and they are reversible on stopping treatment. However, rarely, the effects may be severe, especially in the elderly, in those with hepatic or renal dysfunction or in those with folate deficiencies. Fatalities have occurred in at-risk patients and these patients should be monitored carefully.

Aseptic meningitis

Aseptic meningitis is rapidly reversible on withdrawal of the drug, but may recur in some cases on re-treatment with either sulfamethoxazole/trimethoprim or trimethoprim alone.

Pulmonary hypersensitivity reactions

Cough, dyspnoea and lung infiltration may be early indicators of respiratory hypersensitivity which, while very rare can be fatal.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit–risk balance of the medicinal product. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Symptoms

Isoniazid

Anorexia, nausea, vomiting, gastrointestinal disturbances, fever, headache, dizziness, slurred speech, hallucinations and visual disturbances occur within 30 minutes to 3 hours after ingestion. With marked isoniazid overdoses (≥ 80 mg/kg body weight) respiratory distress and CNS depression, progressing rapidly from stupor to profound coma, along with severe intractable seizures may occur. Typical laboratory findings are severe metabolic acidosis, acetonuria, and hyperglycaemia.

Sulfamethoxazole/trimethoprim

Features of overdosage with sulfonamides include anorexia, colic, nausea, vomiting, dizziness, headache, drowsiness and loss of consciousness. Pyrexia, haematuria and crystalluria may also occur. Blood disorders and jaundice are potential late effects of overdosage.

Nausea, vomiting, dizziness, headache, mental depression and confusion are features of overdosage with trimethoprim. Bone marrow depression has been reported in acute trimethoprim overdosage.

Treatment

Isoniazid

Activated charcoal may be of value if instituted within a few hours of ingestion. Pyridoxine counteracts some of isoniazid's toxic effects and it is already included in the product. Intravenous diazepam can be used to treat seizures not responding to pyridoxine and haemodialysis may be of value. Further treatment should be supportive, with special attention to monitoring and support of ventilation and correction of metabolic acidosis.

Sulfamethoxazole/trimethoprim

No specific antidote is available for overdose with sulfamethoxazole/trimethoprim. Treatment is symptomatic and supportive, including general measures such as monitoring of vital signs, as well as observation of the clinical status of the patient. Monitoring of blood counts and blood chemistry, including electrolytes is advisable.

Activated charcoal by mouth can increase elimination of unabsorbed active substance. Diuresis can be used if renal function is normal. Acidification of the urine will increase renal elimination of trimethoprim.

Dialysis may be considered. Both trimethoprim and sulfamethoxazole are moderately dialysable by haemodialysis, but peritoneal dialysis is not effective.

If significant blood disorders or jaundice occur, specific therapy, including folinic acid, should be started for these complications. In case of seizures, treatment with diazepam or midazolam can be initiated. Methylthioninium chloride (methylene blue) treatment can be used for the treatment of methaemoglobinaemia.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Isoniazid (Pharmacotherapeutic group: antimycobacterial) ATC code: J04AC01

Pyridoxine (Pharmacotherapeutic group: other plain vitamin preparations) ATC code: A11HA02

Sulfamethoxazole/trimethoprim (Pharmacotherapeutic group: combinations of sulphonamides and trimethoprim, including derivatives) ATC code: J01EE01

Mechanism of action

Isoniazid

Isoniazid is highly active against *Mycobacterium tuberculosis*. It is bactericidal against actively dividing tubercle bacilli. It inhibits the synthesis of long-chain mycolic acids, which are unique constituents of mycobacterial cell wall. Resistance to isoniazid occurs rapidly if it is used alone for the treatment of clinical disease due to mycobacteria.

Pyridoxine

Pyridoxine, converted to pyridoxal phosphate, is a co-enzyme for transamination and is involved in many metabolic processes. Because isoniazid metabolites attach to pyridoxine and inactivate it, pyridoxine supplementation helps to overcome isoniazid-induced pyridoxine inactivation.

Sulfamethoxazole/trimethoprim

Sulfamethoxazole inhibits microbial synthesis of dihydrofolic acid by competing with para- aminobenzoic acid (PABA). Trimethoprim blocks dihydrofolate reductase (DHFR), the enzyme responsible for converting dihydrofolic acid to tetrahydrofolic acid. Depending on the conditions, this effect may be bacteriostatic. Trimethoprim's affinity for mammalian DHFR is some 50 000 fold less than for the corresponding bacterial enzyme.

Thus, sulfamethoxazole and trimethoprim block two consecutive steps in the biosynthesis of nucleic acids and proteins essential to many microorganisms.

Antimicrobial activity

Isoniazid

Isoniazid is highly active against *Mycobacterium tuberculosis* and it may be active against some other mycobacterial strains.

Isoniazid is bactericidal against actively dividing *M. tuberculosis* but it may only be bacteriostatic against semi-dormant bacilli.

M. tuberculosis quickly develops resistance to isoniazid if it is used alone in the treatment of active tuberculosis. Resistance is prevented or delayed by combining isoniazid with other antibacterials that are active against mycobacteria. Primary development of resistance to much less common when isoniazid is used alone in prophylaxis, probably because the bacillus load is low.

Organisms that are commonly susceptible to sulfamethoxazole/trimethoprim include some Gram- positive organisms (*Staphylococcus aureus, Staph. saprophyticus* and *Staph. pyogenes*), some Gram- negative organisms (*Enterobacter cloacae, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Salmonella spp.* and *Yersinia spp.*) and some protozoans (*Plasmodium falciparum, Pneumocystis jiroveci* and *Toxoplasma gondii*).

In vitro studies have shown that bacterial resistance develops more slowly when sulfamethoxazole and trimethoprim are given in combination than when either sulfamethoxazole or trimethoprim is used alone.

Resistance to sulfamethoxazole may occur by bacterial mutations which increase the concentration of para-aminobenzoic acid and thereby counteract the effects of sulfamethoxazole, or by acquired reduced inhibitory effect on dihydropteroate synthetase enzyme. Another resistance mechanism is plasmid-mediated and results from production of an altered dihydropteroate synthetase enzyme, with reduced affinity for sulfamethoxazole compared to the wild-type enzyme.

Resistance to trimethoprim occurs through a plasmid-mediated mutation which results in production of an altered dihydrofolate reductase enzyme with reduced affinity for trimethoprim compared to the wild-type enzyme.

5.2 Pharmacokinetic properties

Isoniazid

Absorption

After oral administration isoniazid is rapidly absorbed with a bioavailability of at least 80%, and peak serum concentrations reached after 1-2 hours. The rate and extent of absorption are reduced when isoniazid is administered with food. Isoniazid undergoes marked first-pass metabolism in the wall of small intestine and liver.

Following single-dose administration of Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (± SD) C_{max} value for isoniazid was 6.2 ± 2.2 µg/ml and the corresponding value for AUC_{0-t} was 28.7 ± 17.9 µg hour/ml. The median (± SD) isoniazid t_{max} value was 0.84 ± 0.5 hours.

Distribution

Isoniazid is distributed in the body with an apparent volume of distribution volume of 0.57–0.76 l/kg. Protein binding is very low (0-10%).

Metabolism

Isoniazid is extensively metabolised in the mucosal cells of the small intestine and in the liver. First, isoniazid is inactivated through acetylation to acetylisoniazid. The rate and extent of isoniazid acetylation is genetically determined and individuals are identified either as fast or slow acetylators (reflecting genetic polymorphism in the enzyme N-acetyl transferase). Ethnic groups have differing proportions of these acetylator phenotypes. Acetylator status is the main determinant of plasma concentration of isoniazid a given dose. At recommended doses, the concentration in fast acetylators is about half that in slow acetylators.

Elimination

Up to 95% of ingested isoniazid is excreted in the urine within 24 hours, primarily as inactive metabolites. Less than 10% of the dose is excreted in the faeces. The main excretion products in the urine are N-acetylisoniazid and isonicotinic acid.

Absorption

Sulfamethoxazole and trimethoprim are rapidly and nearly completely absorbed after oral administration. The presence of food does not appear to delay absorption. Steady-state levels in adults are reached after dosing for 2–3 days.

Following single-dose administration of Isoniazid/Pyridoxine hydrochloride/Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (± SD) C_{max} value for sulfamethoxazole was 54 ± 11 µg/ml, and the corresponding value for AUC_{0-t} was 791 ± 147 µg hour/ml. The mean (± SD) sulfamethoxazole t_{max} value was 2.1 ± 1.0 hours.

The mean (± SD) trimethoprim C_{max} value was 1.68 ± 0.47 µg/ml, and the corresponding value for AUC was 26.7 ± 8.0 µg hour/ml. The mean (± SD) trimethoprim t_{max} value was 5.5 hours (range 1–10 hours).

Distribution

About 66% of sulfamethoxazole in the plasma is protein-bound. The concentration of sulfamethoxazole in amniotic fluid, aqueous humour, bile, cerebrospinal fluid, middle-ear fluid, sputum, synovial fluid and tissue (interstitial) fluids is about 20 to 50% of the plasma concentration.

About 50% of trimethoprim in the plasma is protein-bound. Tissue levels of trimethoprim are generally higher than corresponding plasma levels, with especially high concentrations in the lungs and kidneys. Trimethoprim concentrations exceed those in plasma in bile, prostatic fluid and tissue, saliva, sputum and vaginal secretions. Levels in the aqueous humour, breast milk, cerebrospinal fluid, middle-ear fluid, synovial fluid and tissue (intestinal) fluid are adequate for antibacterial activity.

Trimethoprim passes into amniotic fluid and fetal tissues reaching concentrations approximating those of maternal serum.

Metabolism

Sulfamethoxazole is conjugated to the inactive N_4-acetyl derivative, which accounts for about 15% of the total amount of sulfamethoxazole in the blood. The extent of metabolism is higher in renal impairment and lower in hepatic impairment. Elimination in the urine is dependent on pH.

Around 10 to 20% of the trimethoprim dose is metabolised in the liver and a small proportion appears in the faeces through the bile.

Elimination

The half-life of sulfamethoxazole is about 9 to 11 hours but it can be longer in renal impairment. About 80 to 100% of a dose is excreted in the urine, with up to about 60% as the acetyl derivative and the remainder as unchanged drug and glucuronide conjugate. Elimination in the urine is dependent on pH.

The half-life of trimethoprim is about 8 to 10 hours in adults (a little longer in children). The larger portion of the drug (40 to 60%) is excreted within 24 hours in the urine, mainly as unchanged drug. Urinary concentrations of trimethoprim vary widely.

5.3 Preclinical safety data

Isoniazid

Non-clinical data reveal no special hazard for humans at recommended doses based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction. In male rats spermatogenesis impairment and abnormalities in testicular histopathology occurred.

Many *in vitro* and *in vivo* tests have not indicated a potential for chromosomal abnormalities with sulfamethoxazole/trimethoprim but some tests were positive.

Fertility and reproduction studies in rats revealed no adverse effects on fertility or general reproductive performance with oral doses exceeding the recommended human daily dose.

At doses in excess of recommended human dose, sulfamethoxazole and trimethoprim have been reported to cause cleft palate and other fetal abnormalities in rats, findings typical of a folate antagonist. Effects with trimethoprim were preventable by dietary folate. In rabbits, fetal loss occurred at doses of trimethoprim in excess of human therapeutic doses.

No other toxicological findings considered to be of relevance to the doses recommended for patient treatment have been reported.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Maize starch
Sodium starch glycolate
Povidone
Docusate sodium benzoate
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

White 65 cc HDPE bottle with white 45 mm HDPE cap with induction sealing and rayon san

NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT
NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Comprimés

Q-TIB

Lisez attentivement ce fascicule avant de commencer à administrer ce médicament car il contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourrirez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, demandez à votre professionnel de santé.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres.
- Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre professionnel de santé. Cela inclut tous les effets secondaires possibles qui ne figurent pas dans cette notice. Voir la section 4.

Qu'est-ce qui se trouve dans cette notice ?

1. Qu'est-ce que le Isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés et pour quoi il est utilisé
2. Ce que vous devez savoir avant de prendre Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés
3. Comment prendre le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés
4. Effets secondaires possibles
5. Comment stocker Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QUEL EST ISONIAZIDE / PYRIDOXINE HYDROCHLORURE / SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg COMPRIMÉS ET CE QUI EST UTILISÉ

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés contiennent de l'isoniazide, du chlorhydrate de pyridoxine, du sulfaméthoxazole et du triméthoprime.

L'isoniazide est un antibiotique qui lutte contre *Mycobacteria tuberculosis*, la bactérie qui cause la tuberculose. La pyridoxine est une vitamine qui empêche certains effets secondaires de l'isoniazide. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont également des antibiotiques qui agissent contre différents types d'organismes, y compris ceux qui peuvent causer des infections graves chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les comprimés Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg sont utilisés chez les adolescents et les enfants pesant plus de 14 kg qui ont une infection par le VIH pour prévenir le paludisme, la tuberculose et une autre infection.

Tout autre usage, ou en WHO/PAR, le non exclusif est donné à titre d'exemple uniquement.

Le professionnel de santé utilisera les directives officielles pour vérifier que le médicament vous convient.

2. CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AVANT QUE VOUS PRENIEZ ISONIAZID / PYRIDOXINE HYDROCHLORURE / SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg COMPRIMÉS

Vous ne devez pas prendre d'Isoniazide / Pyridoxine chlorhydrate / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés si vous :

- avez allergies (hypersensibles) à l'isoniazide, à la pyridoxine, au sulfaméthoxazole (ou à un autre sulfonamide) et au triméthoprime ou à l'un des autres composants de Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés (voir la section 6 Qu'est-ce que le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés contient).
- a déjà souffert de graves problèmes de foie et de problèmes de foie causés par l'isoniazide
- ont eu des effets secondaires graves de l'isoniazide tels que la fièvre pharmacologique, les frissons et l'arthrite
  - ont eu de graves effets secondaires cutanés (comme le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique) avec du sulfaméthoxazole / triméthoprime
  - ont une porphyrie, un problème de sang rare qui peut affecter votre peau ou votre système nerveux
  - les problèmes de sang causés par le sulfaméthoxazole ou le triméthoprime, y compris certains types d'anémie (qui peut vous rendre plus sujet à sentir fatigué et sans respiration) et la thrombocytopénie (ce qui peut vous faire tomber et saigner facilement)
  - si vous prenez des médicaments qui peuvent causer des problèmes de sang tels que la clozapine et l'amodiaquine ou des problèmes de peau graves tels que la sulfadoxine / pyriméthamine

Si vous ne savez pas si vous devez prendre des comprimés d'Isoniazide / Pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg, parlez-en à votre professionnel de santé avant de prendre le médicament.

Faites attention avec le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés

Vérifiez auprès de votre professionnel de santé avant de prendre le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés si vous :

- souffrant d'une maladie récente. Si vous avez du paludisme, de la tuberculose et d'autres infections, vous pourriez avoir besoin d'un traitement différent
- sont allergiques à des médicaments comme l'ethionamide, le pyrazinamide, l'acide nicotinique (niacine)
- avez des allergies sévères ou de l'asthme
- ont un faible niveau d'acide folique, ce qui peut vous rendre plus et se sentir fatigué et essoufflé
- avoir une maladie rénale
- avoir une maladie du foie ou vous risquez d'avoir des problèmes de foie (âge de plus de 35 ans, si vous consommez de l'alcool tous les jours ou si vous vous injectez des drogues)
- avoir une condition appelée déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) avoir du diabète
- ont eu des analyses de sang qui présentent un taux élevé de potassium dans votre sang Si l'un des éléments ci-dessus s'applique à vous ou si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre professionnel de santé avant de prendre le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés.

Parlez-en à votre professionnel de santé dès que possible si vous avez :

- des signes de dommages au foie tels que le manque d'appétit, la nausée, les vomissements, l'urine foncée, le jaunissement de la peau et des yeux, la fatigue, la faiblesse et les douleurs abdominales (surtout dans la partie supérieure droite du ventre)
- des signes de pancréatite tels que la douleur dans le ventre supérieur, le mal au ventre qui se répand vers l'arrière, le mal au ventre qui empire après la consommation, la fièvre, le pouls rapide, les nausées et les vomissements
- des picotements dans les mains et les pieds
- une éruption cutanée avec des cloques, changements de couleur de la peau, dommages à l'intérieur de la bouche, maux de gorge, fièvre, douleurs articulaires et paludisme, car cela peut être des signes de réactions graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique
- des signes d'anémie (par exemple, pâle et fatigué et sans respiration), la thrombocytopénie (comme les ecchymoses et les saignements facilement) et le nombre réduit de globules blancs (ce qui peut causer des maux de gorge et des infections)

Prendre d'autres médicaments

Dites à votre professionnel de santé si vous prenez ou avez déjà pris d'autres médicaments. Cela inclut les médicaments que vous achetez sans ordonnance et à base de plantes médicinales. En particulier, dites à votre professionnel de santé si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- les diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine)
- anticoagulants (médicaments comme la warfarine qui empêche les caillots sanguins)
- médicaments contre l'épilepsie, y compris la carbamazepine, l'ethosuximide, la phénytoïne, la primidone et le valproate
- médicaments pour l'anxiété et l'insomnie tels que le diazépam et le midazolam
- les médicaments utilisés pendant les opérations, y compris les anesthésiques généraux (médicaments utilisés pour vous faire dormir pendant une opération, comme l'enflurane) et l'alfentanil (un analgésique fort)
- les médicaments utilisés pour les problèmes cardiaques et de circulation tels que la digoxine, le propranolol, les inhibiteurs de l'ECA (comme l'énalapril et le quinapril) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (comme l'irbésartan, le valsartan et le losartan)
- médicaments contre le paludisme tels que l'amodiaquine, la sulfadoxine / pyrimethamine
- médicaments pour les infections fongiques telles que l'itraconazole et le kétoconazole
- paracétamol (également appelé acétaminophène, analgésique)
- médicaments pour certains troubles mentaux tels que chlorpromazine, clozapine et halopéridol
- le méthotrexate (utilisé pour des conditions telles que l'arthrite et aussi pour le cancer)
- ciclosporine (utilisé pour prévenir les réactions de rejet de transplantation)
- prednisolone utilisé pour réduire l'inflammation
- theophylline (utilisé pour des problèmes respiratoires)
- médicaments pour le diabète
- antiacides (médicaments utilisés pour les maux d'estomac)

Faire attention à la la nourriture et aux boissons

- si vous buvez de l'alcool tous les jours ou si vous buvez excessivement en prenant des comprimés d'Isoniazide / Pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg, vous avez de fortes chances de développer des problèmes de foie
- manger des aliments comme le fromage et le poisson en prenant du Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peuvent causer des effets désagréables tels que la rougeur de la peau ou les démangeaisons, sensation de chaleur, battements cardiaques rapides ou battants, transpiration, Frissons, maux de tête et étourdissements

Grossesse et Allaitement

Parlez avec votre professionnel de santé si vous êtes enceinte, avez l'intention d'avoir un bébé ou si vous allaitez.

Conduite et utilisation de machines

Les comprimés Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg n'affectent généralement pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines, mais vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines si votre état ou tout effet secondaire pourrait affecter votre vigilance ou mouvement musculaire.

3. COMMENT PRENDRE ISONIAZID / PYRIDOXINE HYDROCHLORURE / SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg COMPRIMÉS

Votre fournisseur de soins de santé vous dira quand commencer le traitement avec le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés et combien de temps vous devez prendre si.

Vous devriez prendre la tablette au même moment tous les jours. Il est préférable de le prendre au moins une heure avant un repas ou au moins deux heures après un repas. Pour donner une demi-tablette à un enfant, casser la tablette en utilisant les lignes de pointage. Vous ne devez pas écraser ni mâcher les comprimés et vous devriez avaler les comprimés avec de l'eau.

Adultes

La dose recommandée pour les adultes est de 1 comprimé une fois par jour.

Enfants et adolescents

Les doses recommandées pour les enfants et les adolescents dépendent du poids corporel et sont indiquées ci-dessous.

Poids corporel	Dose
En dessus de 14 kg	Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés ne conviennent pas; Utiliser des produits alternatifs contenant des quantités inférieures d'ingrédients actifs pour donner des doses appropriées d'isoniazide, de pyridoxine, de sulfaméthoxazole et de triméthoprime
14 – 24,9 kg	½ comprimé une fois par jour
25 kg et au-delà	1 comprimé une fois par jour

Si vous prenez plus de chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés que vous ne devriez

Si vous avez pris plus de Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés, dites-le à votre professionnel de santé.

Si vous manquez une dose d'Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés

Vous devriez prendre les médicaments au bon moment pour avoir la meilleure chance de prévenir les infections.

Si vous manquez une dose et que vous avez moins de 6 heures lorsque vous devez l'avoir prise, prenez la dose oubliée dès que possible et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis que la dose était due, vous devez ignorer la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure habituelle. Vous ne devez pas prendre une double dose.

4. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, l'Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peut provoquer des effets secondaires, mais tout le monde n'est pas touché.

Les effets secondaires communs et très courants (survenant jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- problèmes sanguins, comme le pyridoxine, la nausée, la diarrhée
- mal de tête
- mycose (tel que la mycose vaginale)
- éruption cutanée
- tests sanguins montrant un taux élevé de potassium et des enzymes hépatiques surélevées

Effets secondaires peu communs (*survenant de 1 à 10 personnes en 1000*)

- vomissements
- leucopénie
- leucopenie
- crises et troubles de la fonction cérébrale
- troubles de la fonction rénale et hépatique

Effets secondaires très rares (*survenant chez moins de 1 personne sur 10 000*)

- langue enflée, douleur et lésions
- diarrhée sévère causée par une infection (infection par Clostridium difficile)
- diminution de l'appétit
- jaunisse et dommages au foie
- analyses de sang montrant une glycémie faible, faible taux de sodium, acidose métabolique, faible taux de globules rouges et blancs et de plaquettes, méthémoglobinémie
- dégradation des globules rouges (chez les patients présentant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase)
- gonflement de la doulou du cerveau causant des céphalées et de la fièvre
- éruptions cutanées graves (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
- vaisseaux sanguins gonflés
- lupus érythémateux systémique (avec douleurs articulaires, raideur, enflure, éruption cutanée, fatigue, perte de poids et douleur thoracique)
- toux, difficulté respiratoire, dégâts pulmonaires
- dommages aux reins
- douleur articulaire et musculaire
- inflammation dans l'œil causant des douleurs et des rougeurs
- éruption ou coups de soleil causés par la lumière du soleil ou la lumière vive

Autres effets secondaires (fréquence inconnue)

- faiblesse (gaz), perte de poids, bouche sèche, douleurs abdominales, pancréatite, constipation augmentation de la glycémie, de la pellagre (causant une diarrhée, une éruption cutanée et des troubles mentaux)
- des troubles du rythme cardiaque qui peuvent entraîner de graves complications
- tremblements et réflexes musculaires hyperactifs
- confusion, désorientation, hallucinations, retrait, nervosité et insomnie
- réactions allergiques sévères, purpura thrombocytopénique idiopathique (causant des ecchymoses et des saignements excessifs)
- rétention urinaire, incapacité à produire de l'urine, formation de cristaux dans l'urine
- arthrite, perte musculaire
- perte de vision et de gonflement nerveux
- réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (type de réaction médicamenteuse sévère), démangeaisons

5. COMMENT CONSERVER ISONIAZID / PYRIDOXINE HYDROCHLORURE / SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIM 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg COMPRIMÉS

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

Ne pas stocker au-dessus de 30 ° C

Ne pas utiliser de Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés après la date de péremption imprimée sur le paquet.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien qu'il élimine les médicaments qui ne sont plus nécessaires. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET D'AUTRES INFORMATIONS

Ce que isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés contient

La substance active dans le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg Les comprimés sont l'isoniazide, le chlorhydrate de pyridoxine, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Les autres ingrédients sont les suivants:

Amidon de maïs
Glycolate d'amidon de sodium
Povidone
Docusate benzoate de sodium
Stéarate de magnésium
benzoate de sodium

Qu'est-ce que le Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés et contenu de l'emballage

De capsules colorées blanc à blanc cassé, comprimés biconvexes non enrobés, marqués sur les deux côtés. La tablette peut être divisée en deux doses égales.

Les comprimés sont emballés dans une bouteille en PEHD blanche de 65 cc avec un capuchon en PEHD blanc de 45 mm avec scellement par induction et rayon sanicoil contenant 30 comprimés.

Fournisseur et fabricant

CiplaQCIL
Plot 1-7, 1st Ring Road,
Luzira Industrial Park,
P.O. Box 34871, Kampala, Uganda
Phone : +256-312341100/65
E-mail : info@ciplaqcil.co.ug
Website : www.ciplaqcil.co.ug

Cette brochure a été approuvée pour la dernière fois en mai 2017. Rubriques 6 mises à jour en septembre 2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : https://extranet.who.int/prequal

CiplaQCi

1ES2M/21.2

RESUME DES CHARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT

Isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime Comprimés 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg

Q-TIB

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 300 mg d'isoniazide, 25 mg de chlorhydrate de pyridoxine, 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 0,03 mg de benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés Isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime sont de couleur blanche à blanc cassé en forme de gélule, non-enrobés, biconvexes avec une ligne de rupture sur chaque face, qui permettent au contenu du comprimé d'être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutiques

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés sont indiqués pour les adultes, les adolescents et les enfants infectés par le VIH pesant plus de 14 kg pour la prévention des infections opportunistes, en particulier la tuberculose, *Pneumocystis jirovoci (P. carinii)* Pneumonie, paludisme au Plasmodium falciparum, toxoplasmose et infections bactériennes sensibles au sulfaméthoxazole / triméthoprime.

La décision concernant le traitement préventif avec le chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triéthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés dovrei tenir compte de la prévalence locale de la tuberculose, du paludisme et des infections bactériennes pertinentes et des directives officielles sur la prévention des infections opportunistes. Les lignes directrices incluraient normalement celles de l'OMS :

Directives consolidées sur la prévention, le diagnostic, le traitement et les soins du VIH pour les populations clés (2016)

Lignes directrices sur la gestion de l'infection tuberculeuse latente (2015)

Lignes directrices pour le traitement du paludisme 3e édition (2015)

Pyridoxine dans l'isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés empêchent la neuropathie induite par l'isoniazide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés doivent être pris une fois par jour et la dose du traitement doit prendre en compte les directives officielles et dépendra de la récupération de l'immunité du patient.

Adultes

1 comprimé une fois par jour.

Adolescents et enfants

Poids corporel	Dose
En dessus de 14 kg	Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés ne conviennent pas; Utiliser des produits alternatifs contenant des quantités inférieures d'ingrédients actifs pour donner des doses appropriées d'isoniazide, de pyridoxine, de sulfaméthoxazole et de triméthoprime
14 – 24,9 kg	½ comprimé une fois par jour
25 kg et au-delà	1 comprimé une fois par jour

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour, de préférence à l'estomac vide (au moins une heure avant un repas ou au moins deux heures après un repas).
Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales, en utilisant les lignes de score, mais elles ne doivent pas être écrasées ou mâchées et elles doivent être avalées avec de l'eau.

Insuffisance rénale

Le sulfaméthoxazole peut s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale et il peut ne pas convenir aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml / minute.
Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent également être surveillés pour la toxicité de l'isoniazide, en particulier la neuropathie périphérique.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique peut provoquer une accumulation d'isoniazide et peut-être également du sulfaméthoxazole et du triméthoprime. Aucune recommandation n'est faite sur l'ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique, mais le patient doit être surveillé pour détecter les signes de toxicité.

Dose oubliée

Il est important de prendre régulièrement des comprimés d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés chaque jour pour maximiser la protection et réduire le risque d'apparition d'une ou plusieurs substances actives.
Si la dose est inférieure à 8 heures, le patient doit prendre la dose oubliée à la fois et prendre la suivante à l'heure habituelle. Si plus de 8 heures se sont écoulées depuis que la dose était due, le patient doit ignorer la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne devrait pas prendre une double dose.

4.3 Contre-indications

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés sont contre-indiqués chez les patients atteints de :

- hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs, aux sulfamides ou à l'un des expéditeurs (voir la section 6.1)
- Maladie hépatique aiguë incluant une maladie du foie induite par un médicament et un dommage manqué par le patient précédent
- les réactions indésirables graves antérieures à l'isoniazide telles que la fièvre pharmacologique, les frissons et l'arthrite
- dommages antérieurs au foie causés par l'isoniazide
- les réactions indésirables graves antérieures à l'isoniazide telles que la fièvre pharmacologique, les frissons et l'arthrite
- risque de porphyrie aiguë
- thrombocytopénie immunitaire induite par le triméthoprime ou le sulfonamide
- anémie mégaloblastique due à un déficit en folate
- hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs, aux sulfamides ou à l'un des expéditeurs (voir la section 6.1)
- avoir une maladie hépatique chronique
- sont mal nourris
- prendre des médicaments hépatotoxiques concomitamment
- abuser des drogues en les injectant

Troubles sanguins et carence en folate
Le patient doit être surveillé pour détecter les signes et symptômes de troubles sanguins graves (y compris la thrombopénie, l'agranulocytose et l'anémie aplasique) induits par le sulfaméthoxazole / triméthoprime.

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés doivent être arrêtés si des troubles sanguins graves surviennent.
Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés ne doivent pas être administrés aux patients atteints de troubles sanguins graves, à moins que le patient ne puisse être surveillé de près.

Une surveillance régulière des comptes sanguins est recommandée chez les patients présentant une déficience en folate (comme les personnes âgées, mal nourries ou souffrant de syndrome de malabsorption, abusant de l'alcool ou recevant un traitement antépileptique). Le risque de troubles du sang dû au sulfaméthoxazole / triméthoprime est plus élevé chez ceux qui présentent une carence en folate.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
Les patients présentant une déficience en glucose-6-phosphate (G6PD) doivent être surveillés pour l'hémolyse parce que le sulfaméthoxazole / triméthoprime dans le chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peuvent induire une hémolyse.

Diabète Mellitus
Les patients atteints de diabète doivent être soigneusement surveillés parce que l'isoniazide dans le chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peuvent affecter le contrôle de la glycémie.

Porphyrie métabolique
Le potassium sérique doit être surveillé chez les patients présentant un risque d'hyperkaliémie et tyramine peut provoquer des rougeurs ou des démangeaisons de la peau, une sensation de chaleur, des battements cardiaques rapides ou battants, une transpiration, des frissons ou une sensation de légèreté, des maux de tête ou des étourdissements.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La fertilité
Triméthoprim dans le chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peuvent causer une carence en folates dans des cellules sanguines et peuvent perturber la spermatogénèse chez les hommes.

Grossesse
Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés doivent être administrés pendant la grossesse uniquement lorsque les avantages sont considérés comme supérieurs aux risques pour le fœtus.
Sulfaméthoxazole / triméthoprime dans l'isoniazide / chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés peuvent être associés à des anomalies congénitales, en particulier au cours du premier trimestre. La supplémentation en folate devrait être envisagée à l'utilisation de chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés est considérée comme essentielle. L'utilisation de sulfaméthoxazole / Triméthoprime devrait être évitée en fin de grossesse s'il existe un risque de précipitation de l'hyperbilirubinémie et du kernicterus chez le nouveau-né (par exemple s'il est nécessaire d'administrer de la vitamine K1 en cas de prématurité ou de déficit en vitamine dépendant de la vitamine K).

Allaitement
Isoniazide dans Isoniazid / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés entrent dans le lait maternel. Par conséquent, il faudrait envisager de donner de la pyridoxine au nourrisson pour éviter les effets secondaires de l'isoniazide. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont également dans le lait maternel.

4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Isoniazide / Chlorhydrate de pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés doivent avoir une influence négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Cependant, le patient doit être sûr que les effets de l'état sous-jacent ou des effets secondaires liés potentiels du chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / triméthoprim 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés n'affectent pas leur capacité à effectuer des tâches qualifiées.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de l'isoniazide sont la neuropathie périphérique (mais moins probable avec le chlorhydrate d'isoniazide / pyridoxine / Sulfaméthoxazole / Triméthoprime 300 mg / 25 mg / 800 mg / 160 mg comprimés en raison de la présence de pyridoxine) et l'augmentation transitoire de la transaminase sérique. L'effet délétère le plus fréquent du sulfaméthoxazole / triméthoprim est une perturbation gastro-intestinale (par exemple nausées, vomissements et anorexie), des réactions cutanées (par exemple éruption cutanée et urticaire) et une hyperkaliémie.

Les événements indésirables rapportés avec l'isoniazide et le sulfaméthoxazole / triméthoprim sont énumérés ci-dessous. Dans le cas où ils peuvent être estimés, les fréquences sont définies comme très fréquentes (≥ 1/10), communes (1 / 100 <1 / 10), peu fréquentes (1 / 1000- 1 / 100), rares (1/10 000-1 / 1000) ou très rare (<1 / 10 000), y compris des rapports isolés, ou inconnus (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Problèmes gastro-intestinaux
Fréquent: nausées, diarrhée
Peu fréquent: vomissements
Très rare: glossite, stomatite, colite associée aux antibactériens (pseudomembranée), diminution de l'appétit
Inconnu: flatulence, anorexie, bouche sèche, douleurs abdominales, pancréatite, constipation

Troubles hépatobiaires
Très fréquent: augmentation transitoire des transaminases sériques
Peu fréquent: hépatite.
Très rare: augmentation de la bilirubine sangurne, jaunisse cholestatique, nécrose hépatique

Troubles métaboliques et nutritionnels
Très fréquent: hyperkaliémie
Très rare: hypoglycémie, hyponatrémie, acidose métabolique, acidose tubulaire rénale
Non connu: hyperglycémie, pellagre

Troubles cardiaques
Inconnu: prolongement QT entraînant une tachycardie ventriculaire et des arythmies torsade de pointes

Système sanguin et lymphatique (voir aussi, ci-dessous, sous «Description des réactions indésirables sélectionnées»)
Très rare: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie mégaloblastique, anémie aplasique, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, éosinophilie, purpura, hémolyse En difficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
Inconnu: anémie sidéroblastique, neutropénie avec éosinophilie

Troubles du système nerveux
Très fréquent: la neuropathie périphérique, mais l'inclusion de pyridoxine dans (Nom du produit) réduit largement ce risque
Fréquent: mal de tête
Peu fréquent: convulsions, encéphalopathie toxique
Très rare: méningite aseptique (voir aussi ci-dessous, sous «Description des réactions indésirables sélectionnées»), une névrite périphérique, une ataxie, un vertige, un acouphène, des étourdissements
Inconnu: tremblement, hyperreflexie

Troubles psychiatriques
Peu fréquent: troubles de la mémoire, psychose toxique
Très rare: dépression, hallucinations
Inconnu: confusion, désorientation, hallucination, apathie, nervosité, insomnie

Troubles du système immunitaire
Très rare: maladie du sérum, réaction anaphylactique, myocardite allergique, angio-œdème, pyrexie, vasculaire d'hypersensibilité ressemblant au purpura de Henoch-Schoenlein, à la périartérite nodosa, au lupus érythémateux systémique
Inconnu: anaphylaxie, purpura thrombocytopénique idiopathique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare: toux, dyspnée, infiltration pulmonaire (voir aussi, ci-dessous, sous «Description des réactions indésirables sélectionnées».)
Inconnu: pneumonie (allergique)

Infections et infestations
Fréquent: prolifération de Candida
Troubles rénaux et urinaires
Très rare: insuffisance rénale (parfois signalée comme insuffisance rénale), néphrite tubulo-interstitielle
Inconnu: rétention urinaire, augmentation de l'azote sanguin-urée et de la créatinine sérique, néphrose toxique avec oligurie et anurie, cristalluria, néphrotoxicité associée à la ciclosporine

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Très rare: arthralgie, myalgie
Inconnu: arthrite; Une rhabdomyolyse a été signalée chez des patients atteints d'une infection par le VIH recevant du sulfaméthoxazole / triméthoprime pour traiter ou prévenir la pneumonie par *P. jiroci*

Troubles oculaires
Très rare: uvéite
Inconnu: atrophie optique ou névrite

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés
Fréquent: éruption cutanée
Très rare: la photosensibilité, la dermatite exfoliative, l'éruption de drogue fixe, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (voir aussi ci-dessous, sous «Description des réactions indésirables sélectionnées»).
Inconnu: réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), prurit, urticaire

Troubles généraux
Non connu: éosinophilie, vascularite, lymphadénopathie, syndrome rhumatismale, faiblesse, fatigue

Description des effets indésirables choisis

Effets hématologiques
La plupart des effets hématologiques sont doux et ils sont réversibles lors du traitement d'arrêt. Cependant, rarement, les effets peuvent être graves, en particulier chez les personnes âgées, chez ceux atteints de dysfonctionnement hépatique ou rénal ou chez ceux atteints de folate. Des décès ont eu lieu chez des patients à risque et ces patients doivent être soigneusement surveillés.

Mélangite aseptique
La mélringite aseptique est rapidement réversible lors du retrait du médicament, mais elle peut se reproduire dans certains cas lors du re-traitement avec le sulfaméthoxazole / triméthoprime ou le triméthoprime seul.

Réactions d'hypersensibilité pulmonaire
La toux, la dyspnée et l'infiltration pulmonaire peuvent être des indicateurs précoces de l'hypersensibilité respiratoire qui, bien que très rare, peut être mortel.

Signaler des effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Il permet un suivi continu du bilan bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé. Vous devriez demander à votre pharmacien de vous le signaler, ou bien, si vous êtes un patient, de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, par le biais du système de déclaration national.

4.9 Surdosage

Symptômes

Isoniazide
L'anorexie, la nausée, les vomissements, les troubles gastro-intestinaux, la fièvre, les maux de tête, les étourdissements, les troubles de la parole, les hallucinations et les troubles visuels se produisent dans les 30 minutes à 3 heures suivant l'ingestion. Avec des surdoses d'isoniazide marquées (≥ 80 mg / kg de poids corporel), la dépressive respiratoire et la dépression du SNC, progressant rapidement à la stupeur au coma profond, ainsi que des graves crises insuliques peuvent survenir. Les