

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISOZID 0,5 N, prášek pro infuzní roztok

Léčivá látka: isoniazid

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 injekční lahvička obsahuje 0,5 g isoniazidu.

Úplný seznam pomocných látek obsažených v přípravku naleznete v bodu 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

ISOZID 0,5 N se používá u dospělých, dospívajících a dětí.

*K terapii všech forem a stádií tuberkulózy vyvolané kmeny citlivými na isoniazid, vždy v kombinaci s jiným antimykobakteriálním chemoterapeutikem*

*K chemoprophylaxi tuberkulózy u neinfikovaných tuberkulin – negativních exponovaných osob.*

*K chemoprevenci tuberkulózy u ohrožených pacientů při zjištění tuberkulin – konverzi nebo při tuberkulin pozitivitě bez klinických projevů nebo jiných nálezů specifických pro tuberkulózu*

Při používání isoniazidu je třeba brát v úvahu obvyklé a obecně uznávané pokyny pro náležité používání antimikrobiálních látek.

Upozornění:

ISOZID 0,5 N se používá k léčbě tuberkulózy u pacientů, u kterých není možné perorální podání léků nebo u pacientů se známou poruchou resorpce.

Na perorální podávání je třeba přejít, jakmile to bude možné.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pro léčbu tuberkulózy isoniazidem platí následující dávkování vztahované na tělesnou hmotnost a podání jedenkrát denně:

##### Dospělí a dospívající (tělesná hmotnost > 30 kg):

5 (4–6) mg/kg tělesné hmotnosti, max. denní dávka 300 mg

##### Děti nad 3 měsíce věku do 12 let (tělesná hmotnost ≤ 30 kg):

10 (10–15) mg/kg tělesné hmotnosti, max. denní dávka 300 mg

Pro orientaci platí následující doporučení pro dávkování:

Tělesná hmotnost (kg)	Doporučená dávka (1x denně)
> 3,5 až ≤ 5	50 mg
> 5 až ≤ 7,5	75 mg
> 7,5 až ≤ 10	100 mg
> 10 až ≤ 15	150 mg
> 15 až ≤ 20	200 mg
> 20 až ≤ 25	250 mg
> 25 až ≤ 30	300 mg

#### Děti mladší 3 měsíců:

Vzhledem k nedostatečným údajům o léčivé látce isoniazid nelze stanovit doporučené dávkování u dětí mladší 3 měsíců.

V klinické praxi se často používají dávky 10–15 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

**Každý případ dětské tuberkulózy by se měl léčit v úzké koordinaci se zkušenými odborníky specializovaných středisek.**

#### *Intermitentní léčba tuberkulózy:*

Doporučuje se podávat léčiva k léčbě tuberkulózy denně po celou dobu terapie, protože tento postup zaručuje maximální bezpečnost léčby.

Přerušovaná terapie tuberkulózy se v Německu nedoporučuje.

Pokud z naléhavých důvodů nelze denní léčbu podávat, přerušovaná terapie by se měla aplikovat pouze během pokračovací fáze a pouze u HIV-negativních pacientů s tuberkulózou plně citlivou na léčivo a při monitorované terapii.

#### Dospělí:

10 (8–12) mg/kg tělesné hmotnosti 3krát týdně

Neměla by být překročena maximální denní dávka 900 mg.

#### ***Chemoprophylaxe a chemoprevence tuberkulózy:***

Chemoprophylaxe (po vyloučení onemocnění tuberkulózou) by se měla zahájit u všech dětí do pěti let bezprostředně po kontaktu s infekčním pacientem trpícím tuberkulózou. U starších dětí a dospělých je třeba zvážit profylaktickou chemoterapii bez ohledu na věk, zejména pokud mají vrozenou, získanou nebo lékem indukovanou imunitní nedostatečnost. Chemoprevence je indikována i u vysoce rizikových pacientů s pozitivním výsledkem tuberkulinového testu nebo IGRA (interferon-gamma-release-assay), u nichž rentgenový snímek hrudníku s velkou pravděpodobností vyloučil tuberkulózu vyžadující léčbu.

#### Dospělí a dospívající > 30 kg:

5 (4–6) mg/kg tělesné hmotnosti, max. 300 mg isoniazidu denně

#### Děti ≤ 30 kg:

10 (10–15) mg/kg tělesné hmotnosti, max. 300 mg isoniazidu denně

Pro děti mladší 6 let platí stejná doporučení pro dávkování, jaká jsou popsána pro terapii (viz výše).

#### ***Dávkování při snížené renální funkci:***

V případech mírné až těžké poruchy renální funkce (při GFR > 15 ml/min), může se isoniazid podávat v nezměněné dávce a intervalu dávky, pokud je funkce jater normální. I při GFR <15 ml/min je doporučená normální dávka 300 mg/den, která také odpovídá maximální denní dávce, a je obecně dobře tolerována. Renální nedostatečnost u pomalých acetylátorů může vést k prodlouženému plazmatickému poločasu isoniazidu, protože vylučování ledvinami a biotransformace v játrech jsou zpožděny. Proto se doporučuje sledovat hladiny isoniazidu v séru. Minimální hladina v séru by 24 hodin po poslední dávce, tj. před další dávkou, měla klesnout pod 1 mg/l. Isoniazid by se měl podávat až po dialýze. Isoniazid je mírně eliminován hemodialýzou (9,2 % počáteční dávky) a peritoneální dialýzou (0,19 l/h během prvních 6 hodin).

#### ***Dávkování při snížené funkci jater:***

Isoniazid lze použít v normálních dávkách po předchozím onemocnění jater jako je prodělaná akutní hepatitida, pozitivní průkaz antigen-protilátky hepatitidy B a hepatitidy C nebo abúzus alkoholu. Existuje zde však zvýšené riziko poškození jater. Proto je v prvních měsících nutná kontrola příslušných laboratorních parametrů jednou týdně až několikrát týdně (viz také bod 4.4). Je třeba zvážit postupné dávkování isoniazidu, které začíná na 50 mg/den a během 3-7 dnů se zvyšuje na 200-300 mg/den (dospělí). Pokud jsou hodnoty sérových transamináz před léčbou tuberkulózy třikrát vyšší, než je obvyklá hodnota, měla by se zvážit léčba pouze jedním nebo dvěma hepatotoxickými antituberkulotiky. Isoniazid je kontraindikován u těžkého poškození jater (viz bod 4.3).

#### ***Dávkování po přerušení terapie:***

Pokud je léčba obnovena po dlouhém přerušení, musí být isoniazid dávkován pomalu, počínaje dávkou isoniazidu 50 mg/den, během 3–7 dnů se dávka zvyšuje na 200-300 mg/den (dospělí).

#### **Způsob podání:**

ISOZID 0,5 N se podává v podobě infuze. ISOZID 0,5 N prášek pro infuzní roztok se rozpustí v 10 ml vody pro injekce, výsledný roztok isoniazidu má koncentraci 50 mg isoniazidu/ml. Poté se do 100–250 ml isotonického roztoku chloridu sodného přidá požadované množství roztoku isoniazidu [50 mg isoniazidu/ml] podle příslušné denní dávky.

Infuzní roztok musí být připraven za aseptických podmínek.

ISOZID 0,5 N je určen pouze pro jedno použití. Zbývající množství musí být zlikvidováno. Infuzní roztok musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Používají se pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Denní dávka se podává intravenózně v jedné dávce. Délka trvání infuze by měla činit 1 hodinu.

ISOZID 0,5 N se v určitých případech používá jako náhrada perorální lékové formy (viz. Bod 4.1). Jakmile je to možné, mělo by se přejít na perorální podávání. Isoniazid patří mezi léky první volby tuberkulózy. Vzhledem k výrazné tendenci k rozvoji rezistence se má isoniazid k léčbě tuberkulózy používat pouze v kombinaci s jinými antimykobakteriálními chemoterapeutiky a pouze po odpovídajícím testování rezistence.

#### **Délka podávání**

Jako součást obecné standardní léčby tuberkulózy se isoniazid kombinuje v počáteční 8týdenní fázi s jinými antimykobakteriálně účinnými antiinfektivy (rifampicin, pyrazinamid a ethambutol). V následující 4měsíční kontinuální fázi se podávají isoniazid a rifampicin bez další kombinace.

Délka podávání závisí v zásadě na použitém terapeutickém schématu, které se vybere na základě výsledku testu rezistence. Všechny terapeutické režimy tuberkulózy, ve kterých nelze isoniazid a/nebo rifampicin podávat po celou dobu léčby, musí být podle modifikovaného kombinovaného schématu v různé míře prodlouženy.

Pouze při *chemoprophylaxi a chemoprevenci* se isoniazid používá v monoterapii. Chemoprophylaxe trvá 8 až 12 týdnů. Poté by měl být znovu proveden IGRA test nebo tuberkulinový test. Pokud testy zůstanou negativní a pacient nemá příznaky, měla by se léčba isoniazidem ukončit. Jsou-li výsledky testu pozitivní, musí terapie pokračovat jako chemoprevence v celkové délce 9 měsíců.

### 4.3 Kontraindikace

- přecitlivělost na léčivou látku isoniazid
- předchozí isoniazidem vyvolaná hepatitida
- těžká jaterní dysfunkce, jako je obstrukční ikterus, akutní hepatitida, cirhóza jater (Child Pugh C)
- polyneuropatie
- poruchy hemostázy a krvetvorby

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Renální dysfunkce:

Při mírném až těžkém poškození ledvin (GFR <90 ml/min) lze isoniazid podávat v nezměněných dávkách a v nezměněných intervalech dávkování, pokud je funkce jater normální (viz bod 4.2).

#### Poruchy funkce jater:

Během léčby isoniazidem může dojít k poruše funkce jater v důsledku hepatotoxického potenciálu isoniazidu. Při kombinované léčbě tuberkulózy musí být obecně brány v úvahu aditivní hepatotoxické účinky léčivých přípravků použitých v kombinaci. Klinické důsledky, jako je možné přerušení léčby nebo úprava léčby, musí být v jednotlivých případech odpovídajícím způsobem posouzeny (viz bod 4.5).

Během užívání isoniazidu pacienti nemají konzumovat žádný alkohol.

Následující skupiny pacientů mají zvýšené riziko poškození jater (např. hepatitida):

- starší a podvyživení pacienti
- pacienti, kteří konzumují alkohol denně
- pacienti s již existujícím nebo chronickým poškozením jater

Následující pacienti mají být také pečlivě sledováni:

- pacienti, kteří užívají současně jiné léky poškozující játra nebo pankreas (viz. bod 4.5)
- pacienti s poškozením ledvin
- pacienti s neurologickým a psychiatrickým onemocněním
- diabetici

Pacienti by měli být pečlivě informováni o jakýchkoli časných příznacích hepatotoxicity nebo pankreatické toxicity (pocit slabosti, ztráta chuti k jídlu, nevolnost nebo zvracení) a o jiných vedlejších účincích (viz bod 4.8). Kromě toho pacienti musí být poučeni, aby okamžitě kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakékoli nežádoucí účinky.

U příznaků svědčících pro jaterní poškození (např. hepatitida) je třeba okamžitě isoniazid vysadit. Je-li další léčba isoniazidem nutná, může být zahájena až poté, co příznaky zcela ustoupí a parametry se vrátí do normálu. V tomto případě musí být isoniazid zpočátku dávkován postupně (viz bod 4.2). Pokud se znovu objeví známky poškození jater, musí být použití isoniazidu zastaveno okamžitě a trvale.

Během léčby isoniazidem je třeba pravidelně kontrolovat jaterní enzymy (včetně parametrů cholestázy) a bilirubin, aby se zjistilo včasné poškození jater. Během léčby isoniazidem je možné zvýšení jaterních testů. Pokud hodnoty transamináz zůstanou <100 U/l mohou se hodnoty navzdory pokračující terapii normalizovat. Pokud se transaminázy zvýší nad 100 U/l, je zvýšená koncentrace bilirubinu a objeví se odpovídající klinické příznaky, musí se isoniazid okamžitě vysadit, protože po isoniazidu byly popsány závažné hepatitidy s úmrtími.

#### Interakce isoniazidu s jinými léčivými látkami a vliv isoniazidu na endogenní substance (viz bod 4.5):

##### **Vitamin B6**

Isoniazid zasahuje do metabolismu vitamínu B6 v těle. Pyridoxin by se měl podávat při terapii a profylaxi nedostatku vitamínu B6 zejména u pacientů, kteří již mají nebo se očekává, že budou mít nedostatek vitamínu B6. Dále u osob, kde je zvýšené riziko výskytu isoniazidové neuropatie, u dětí, těhotných žen a kojících matek.

Vliv isoniazidu na systém cytochromu P450 (viz bod 4.5):

Vzhledem k vlastnostem isoniazidu, který inhibuje CYP450, může podávání přípravku ISOZID 0,5 N ovlivnit metabolismus řady léčivých přípravků (viz bod 4.5). Na začátku, ale také na konci léčby isoniazidem může být proto nutné upravit dávku současně podávaných léčiv, zejména těch s úzkým terapeutickým indexem – v závislosti na vlivu isoniazidu na jejich metabolismus.

#### **Vitamin D**

Při léčbě isoniazidem může dojít ke snížení hladiny vitaminu D v séru. Je třeba zvážit profylaktické podávání vitaminu D v obvyklé dávce. V této souvislosti jsou nutné příslušné kontroly (např. hladina vápníku v séru, hladina fosfátu v séru, sledování funkce ledvin).

#### **Paracetamol**

Pokud se isoniazid a paracetamol podávají současně, může dojít k poškození jater z obvykle neškodných dávek paracetamolu (viz bod 4.5). Paracetamol a isoniazid proto mohou být podávány pouze za přísného posouzení rizika a přínosu.

#### **Antiepileptika**

Isoniazid může zvýšit toxicitu antikonvulziv. Proto může být nutné snížit dávku antiepileptik, pokud jsou současně podávány s isoniazidem. Sérové hladiny antiepileptik, zejména fenytoinu a karbamazepinu, je třeba sledovat.

#### Kontrola krevního obrazu:

Rovněž je nutné provádět pravidelné kontroly krevního obrazu, protože léčba isoniazidem může vést k projevu nežádoucího účinku léku na krev a krevní elementy (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kombinace isoniazidu s některými léčivými přípravky může vést ke vzájemnému posílení nebo oslabení účinku. Isoniazid inhibuje izoformy CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 a CYP3A systému jaterního cytochromu P450, což může vést ke zpoždění metabolismu některých léčivých přípravků.

Metabolismus samotného isoniazidu může být ovlivněn současným podáváním některých dalších léčivých látek, takže může dojít ke zvýšení nebo snížení biologické dostupnosti.

Proto je nutné v každém jednotlivém případě zkontrolovat možné vzájemné interakce podávaných látek – i k léčení doprovázejících onemocnění – a kontrolovat i průběh základního onemocnění, jakož i doprovázejících onemocnění. Je třeba sledovat opatření, vhodná pro každý jednotlivý případ, jako monitorování hladin léků a klinické, popřípadě laboratorní kontroly.

V případě potřeby může být nutné upravit dávku souběžné medikace. Zejména po ukončení souběžného podávání isoniazidu je třeba vzít v úvahu znovu upravit dávku souběžně podávané medikace. Vzhledem k velkému počtu interakcí a různým klinickým důsledkům jsou, na základě současných vědeckých poznatků, jsou aktuálně známá a klinicky relevantní léčiva, interagující s isoniazidem a jejich interakční mechanismy uvedeny v tabulce níže.

V sloupci 1 jsou uvedeny skupiny léčivých látek a/nebo souvisejících léčivých látek/léčiv. Podtržení označuje léčivou látku ovlivněnou isoniazidem. Pokud je isoniazid ovlivněn léčivou látkou, je uveden v 1. sloupci spolu s léčivou látkou a podtržen. Pokud není v seznamu podtržena žádná léčivá látka, nejedná se o přímou interakci, ve které je léčivá látka ovlivněna, ale spíše se zde vyjadřuje, že je ovlivněna obecná reakce (např. hepatotoxicita) nebo endogenní substance.

V sloupci 2 jsou popsány vzájemné účinky skupin léčivých látek/léčivých látek vzájemně.

▲ vzestup

▼ pokles

AUC: plocha pod křivkou

Sloupec 3 uvádí klinické důsledky.

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
<b>Alfa-1 antagonisté</b>		
<u>Alfuzosin</u>	Plazmatická hladina alfuzosinu ▲	Monitorování hemodynamiky na počátku terapie
<b>Inhibitor alkoholdehydrogenázy</b>		
Disulfiram	Zvýšená aktivita dopaminu inhibicí metabolismu dopaminu isoniazidem a disulfiramem	Nutné monitorování, může dojít k neurologickým změnám (jako je ospalost, ataxie, výkyvy nálady nebo změny v chování), pak by měla být léčba přerušena nebo dávka disulfiramu snížena
<b>Analgetika</b>		
Kyselina acetylsalicylová – <u>Isoniazid</u>	Účinky isoniazidu mohou být sníženy	Současné použití se nedoporučuje
<u>Opioidy</u> (jako morfin, fentanyl, buprenorfin, methadon, kodein)	Metabolismus opioidů je isoniazidem zpomalen	Důkladné sledování, v případě potřeby úprava dávky opioidů
<u>Paracetamol</u>	Isoniazid zvyšuje hepatotoxicitu paracetamolu	Současné použití se nedoporučuje, přísný dohled
<b>Anestetika</b>		
<u>Isofluran</u> <u>Enfluran</u>	Metabolit isoniazidu – hydrazin vede ke zvýšené defluoraci isofluranu a enfluranu, tedy může dojít k nefrotoickým koncentracím anorganického fluoru (zejména u rychlých acetylátorů)	Nefrotoxicita ▲, monitorace funkce ledvin, zejména u rychlých acetylátorů po operaci
<b>Antiastmatika</b>		
<u>Theofylin</u>	Metabolismus theofylinu je isoniazidem zpomalen	Řízení hladiny theofylinu v séru, zejména po přerušení podávání isoniazidu a v případě potřeby úprava dávky theofylinu
<b>Antibiotika</b>		
Cykloserin/Terizidon	Zvýšené toxické působení cykloserinu/terizidonu na CNS	Měla by být věnována pozornost vedlejším účinkům na CNS, v případě potřeby úprava dávky

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Pyrazinamid	Zvýšená hepatotoxicita isoniazidu a pyrazinamidu	Monitorace jaterních funkcí
Rifampicin	Zvýšená hepatotoxicita isoniazidu a rifampicinu	Monitorace jaterních funkcí
Ethionamid/Protionamid	Zvýšené toxické působení isoniazidu a ethionamiduprotionamid na CNS	Měla by být věnována pozornost vedlejším účinkům na CNS
<b>Anticholinergika</b>		
<u>Atropin</u>	Zvýšená toxicita atropinu	Současné použití se nedoporučuje
<u>Darifenacin</u>	Degradace darifenacinu může být isoniazidem zpomalena	Může být zvýšen účinek darifenacinu, v případě potřeby nutná úprava dávky darifenacinu
<b>Antidepresiva</b>		
<u>Citalopram</u>	Degradace citalopramu může být isoniazidem zpomalena	Kardiotoxicita ▲, v případě potřeby nutná úprava dávky citalopramu, před zahájením terapie úprava hypomagnezémie nebo hypokalémie, poté pravidelná monitorace
<b>Antidiabetika</b>		
<u>Inzulín a deriváty inhibitorů <math>\alpha</math>-glukosidázy</u> <u>sulfonylmočoviny, biguanidy, glinidy,</u> <u>inkretinmimetika, DPP4-inhibitory</u>	Účinek antidiabetik může být narušen	Monitorace glykémie, možný zesílený nebo zeslabený účinek antidiabetik, v případě potřeby nutná úprava dávky
<b>Antiepileptika</b>		
<u>Karbamazepin</u>	Metabolismus karbamazepinu je isoniazidem zpomalen, hepatotoxicita isoniazidu může být karbamazepinem zvýšena	Je nutná klinická monitorace, nutné stanovení hladiny karbamazepinu a jaterních testů, v případě potřeby je nutná úprava dávky karbamazepinu
<u>Fenytoin</u>	Metabolismus fenytoinu je isoniazidem zpomalen	Pečlivá monitorace, stanovení plazmatické hladiny fenytoinu případně úprava dávky fenytoinu, kontrola hladiny fenytoinu po ukončení podávání isoniazidu

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
<u>Primidon</u>	Metabolismus primidonu je isoniazidem zpomalen	Pečlivá monitorace, případně nutná úprava dávky primidonu
<u>Kyselina valproová</u>	Toxicita isoniazidu a kyseliny valproové může být zvýšena vzájemnou interakcí	Nutná pečlivá monitorace, zejména na začátku a na konci léčby může být nutná úprava dávkování kyseliny valproové
<b>Antikoagulancia</b>		
<u>Warfarin a ostatní kumariny</u>	Metabolismus je isoniazidem zpomalen, sklon ke krvácivosti ▲	Během terapie: důkladná kontrola hodnot Quick testu nebo INR, zejména po vysazení isoniazidu, v případě potřeby nutná úprava dávky warfarinu a ostatních kumarinů
<b>Antiparkinsonika</b>		
<u>Levodopa</u>	AUC levodopy ▼, levodopa a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropatie	Ztráta účinnosti levodopy, motorický neklid, třes, možné celkové zhoršení parkinsonských symptomů, při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
<b>Antiprotozoika</b>		
Chlorochin	Chlorochin a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropatie	Při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
<u>Halofantrin</u>	Metabolismus halofantrinu isoniazidem ▼, Plazmatické hladiny halofantrinu ▲	Srdeční nežádoucí účinky; před, během a po zahájení léčby nutné EKG; nutné pečlivé sledování
<b>Betablokátory</b>		
Propranolol – <u>Isoniazid</u>	Plazmatická clearance isoniazidu může být propranololem snížena	Může dojít k mírnému zvýšení plazmatické hladiny isoniazidu, ale klinický význam je pravděpodobně nízký
<b>Antagonisté CCR5</b>		
<u>Maravirok</u>	Isoniazid může zvýšit plazmatickou koncentraci maraviroku	V případě potřeby úprava dávky maraviroku



Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
<b>Glukokortikoidy</b>		
<u>Budesonid</u>	Plazmatická koncentrace budesonidu může být isoniazidem zvýšena	Při dlouhodobé terapii možné zesílení účinku budesonidu
Prednisolon – <u>Isoniazid</u>	Plazmatická hladina isoniazidu může být prednisolonom snížena	Účinnost isoniazidu může být snížena, v případě nutnosti úprava dávky
<b>Antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů</b>		
<u>Alosetron</u>	Plazmatická hladina alosetronu ▲	Současné užívání se nedoporučuje
<b>Imunomodulancia</b>		
<u>BCG vakcína (Bacillus Calmette-Guérin- vakcína)</u>	Ztráta účinnosti vakcíny (také při použití proti karcinomu močového měchýře)	Současné použití se nedoporučuje
Interferon beta-1a	Hepatotoxicita isoniazidu a interferonu beta-1a ▲	Důkladná monitorace, kontrola jaterních testů, pokud je ALT >5krát vyšší než norma, je doporučeno snížení dávky interferonu beta-1a, při normalizaci ALT je možné znovu dávku zvýšit
<b>Imunosupresiva</b>		
<u>Cyklosporin</u>	Isoniazid může ovlivnit plazmatické hladiny cyklosporinu	Monitorace plazmatické hladiny, v případě nutnosti úprava dávky cyklosporinu
Leflunomid/Teriflunomid	Zvýšené riziko hepatotoxicity působením Leflunomidu/Teriflunomidu a Isoniazidu	Zvýšené riziko hepatotoxicity, mělo by dojít ke kontrole jaterních enzymů a bilirubinu před zahájením léčby leflunomidem/teriflunomidem a dále alespoň 1krát měsíčně po dobu prvních 6 měsíců a poté v intervalech 6-8 týdnů. Pacienti s jaterní dysfunkcí nebo zvýšenými hodnotami transamináz (ALT > dvojnásobek normy) by neměli leflunomid/teriflunomid užívat, přerušení léčby při ALT > trojnásobek normy, eliminace aktivního

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
		metabolitu leflunomidu cholestyraminem nebo aktivním uhlím, týdenní kontroly, popřípadě zopakovat eliminaci.
Thalidomid	Isoniazid a Thalidomid zvyšují riziko periferní neuropatie	Měsíční sledování po dobu prvních 3 měsíců, elektrofyzilogické testy před začátkem a po 6 měsících léčby, případně přerušení léčby při známkách neuropatie
<b>Hypolipidemika</b>		
Fluvastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin	Riziko periferní neuropatie zvyšují isoniazid a fluvastatin, simvastatin, pravastatin a atorvastatin	Při známkách periferní neuropatie přerušete léčbu
<b>Inhibitory MAO</b>		
<u>Tranylcypromin</u> <u>Moklobemid</u>	Metabolismus tranylcyprominu a moklobemidu je isoniazidem zpomalen (klin. relevantní pouze u pomalých acetylátorů)	Možné zesílení účinku tranylcyprominu a moklobemidu u pomalých acetylátorů, monitorace
<b>Myorelaxancia</b>		
<u>Tizanidin</u>	Metabolismus tizanidinu může být isoniazidem zpomalen, plazmatická hladina tizanidinu ▲	Současné užívání není doporučeno, kardiotoxicita a CNS-toxicita ▲, zesílení účinku tizanidinu
Chlorzoxazon	Clearance ▼ Plazmatická hladina ▲ a AUC (přibližně 125 %) chlorzoxazonu ▲	Důkladná monitorace, případně nutná úprava dávky chlorzoxazonu
<b>Neuroleptika</b>		

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
<u>Haloperidol</u>	Metabolismus haloperidolu může být isoniazidem zpomalen	Nutná důkladná monitorace neurologického stavu, případně úprava dávky haloperidolu
<u>Pimozid</u>	Metabolismus pimozidu je isoniazidem zpomalen ▼, plazmatická hladina pimozidu ▲	Současné užívání není doporučeno, těžké kardiální nežádoucí účinky
<b>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz	Riziko hepatotoxicity je zvýšeno isoniazidem a efavirenzem	Před léčbou a během ní jsou vyžadovány jaterní testy
Didanosin Stavudin	Isoniazid, stavudin a didanosin zvyšují riziko periferní neuropatie	Důkladná monitorace, při známkách periferní neuropatie přerušte léčbu nebo snižte dávky isoniazidu, didanosinu nebo stavudinu
<b>Opioidní antagonisté</b>		
Naltrexon	Isoniazid a naltrexon zvyšují riziko hepatotoxicity	Je třeba se vyhnout současnému užívání, nutná kontrola jaterních testů
<b>Inhibitory fosfodiesterázy</b>		
<u>Roflumilast</u>	Isoniazid může zvýšit biologickou dostupnost roflumilastu a N-oxidu roflumilastu	Možné zesílení účinku roflumilastu
<b>Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)</b>		
<u>Toremifen</u>	Isoniazid může zvyšovat plazmatickou koncentraci toremifenu	Pravidelná kontrola elektrolytů, krevního obrazu, jaterních testů
<b>Spasmolytika</b>		
<u>Tolterodin</u>	Isoniazid může zvyšovat plazmatickou hladinu tolterodinu	V případě potřeby úprava dávky tolterodinu při současném podávání inhibitorů CYP3A4 jako je isoniazid, důkladná klinická monitorace
<b>Steroidy</b>		

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Kyselina chenodeoxycholová – <u>Isoniazid</u>	Metabolismus (acetylace) a vylučování isoniazidu může být zvýšeno	Současné užívání se nedoporučuje
<b>Sympatomimetika</b>		
<u>Adrenalin, Noradrenalin</u>		Nežádoucí účinky ▲
<b>Antiagregancia</b>		
Klopidogrel	Isoniazid snižuje bioaktivaci inhibicí CYP2C19 a tím snižuje účinek klopidogrelu	Současné užívání se nedoporučuje, nutná důkladná monitorace
<b>Trankvilizéry</b>		
<u>Benzodiazepiny</u> (jako např. diazepam, midazolam, triazolam)	Metabolismus benzodiazepinů může být isoniazidem zpomalen	Může být nutné pečlivé sledování, případně nutná úprava dávky benzodiazepinů
<b>Vitaminy</b>		
<u>Vitamin B6</u>	Eliminace pyridoxinu isoniazidem ▲	Doporučeno profylaktické podávání pyridoxinu během léčby isoniazidem
<u>Vitamin D</u>	Plazmatická koncentrace vitaminu D je vlivem isoniazidu snižena.	V případě suplementace vitaminem D jsou nutné kontroly kalcemie a fosfatemie a funkce ledvin; v případě potřeby je nutná úprava dávek vitaminu D.
<b>Cytostatika</b>		
<u>Bendamustin</u>	Isoniazid vede ke zvýšení plazmatické hladiny bendamustinu	Pečlivé sledování známek toxicity bendamustinu jako je leukopenie, infekce, trombocytopenie, krvácení, anémie, neutropenie; případně je nutná úprava dávkování bendamustinu
Klofarabin	Zvýšená hepatotoxicita působením klofarabinu a isoniazidu	Je třeba se vyhnout současnému podávání, je nutné důsledné sledování jaterních funkcí
<u>Gefitinib</u>	Metabolismus gefitinibu může být isoniazidem zpomalen	Důkladná monitorace, případně nutná úprava dávky gefitinibu

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Methotrexát	Zvýšená hepatotoxicita působením isoniazidu a methotrexátu	Je třeba se vyvarovat současnému užívání, jsou vyžadovány jaterní testy
<u>Pazopanib</u>	Metabolismus pazopanibu může být isoniazidem zpomalen	Důkladná monitorace, kontrola elektrolytů, EKG, jaterních testů před a během léčby, případně nutná úprava dávka pazopanibu
Thioguanin	Hepatotoxicita zvýšená thioguaninem a isoniazidem	Nutná kontrola jaterních testů

#### Interakce s potravinami a nápoji:

Při souběžném příjmu alkoholu lze očekávat, že léčba isoniazidem povede ke snížené toleranci na alkohol, zvýšenému výskytu vedlejších účinků na CNS a aditivní hepatotoxicitě. U pacientů s abúzem alkoholu by mělo být provedeno přísné posouzení poměru přínosů a rizik z důvodu možného již existujícího poškození jater (viz bod 4.4).

Monoaminy obsažené v některých potravinách (např. tuňák, sýr) a nápoje (např. červené víno) mohou způsobit intoleranci, návaly horka, zarudnutí kůže, otoky sliznic a oběhové problémy, protože isoniazid obsahuje určité enzymy, které inhibují histaminázu a monoaminoxidázu A (MAO A). Uvedeným potravinám je třeba se během léčby vyhnout.

## 4.6 Fertilita, těhotenství, kojení

### Těhotenství

Isoniazid prochází placentou. Data u omezeného počtu těhotných nenaznačují škodlivé účinky terapeutických dávek isoniazidu na těhotenství ani na zdraví plodu nebo novorozence. Byly hlášeny dva případy malformací po vysokých dávkách isoniazidu. I když obecná četnost malformací není zvýšena, tyto zaznamenané anomálie svědčí pro poškození CNS. Byly popsány neurotoxické účinky isoniazidu, proto tuto souvislost nelze vyloučit. V současné době nejsou k dispozici žádné další relevantní epidemiologické údaje pro isoniazid. Vzhledem k jednotlivým případům encefalopatie, měly by být isoniazid obsahující léčivé přípravky podávány v těhotenství společně s pyridoxinem.

### Kojení

Isoniazid je vylučován do mateřského mléka. Koncentrace v mateřském mléce odpovídá hladině v krvi matky. Koncentrace isoniazidu přijímaná kojencem mateřským mlékem odpovídá přibližně 1,2 % dávky pro matku. Dosud nebyly u kojenců pozorovány žádné nežádoucí účinky. Během kojení se doporučuje další suplementace pyridoxinem u matky.

Přípravek ISOZID 0,5 N v těhotenství a kojení by se měl používat jen pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu.

### Fertilita

Údaje o účincích isoniazidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Toto léčivo může i při předepsaném používání kvůli možným nežádoucím účinkům (viz bod 4.8) natolik změnit schopnost reakce, že schopnost pacienta k aktivní účasti v dopravě, k obsluze strojů a k práci ve výškách bude omezena. To platí ve zvýšené míře o kombinaci s alkoholem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky související s isoniazidem jsou převážně závislé na věku a dávce a jsou častější u „pomalých acetylátorů“ (viz bod 5.2).

Jako nejčastější nežádoucí účinek léčby isoniazidem je změna v jaterních testech (zvýšení transaminázové aktivity), která je obvykle asymptomatická a při pokračující léčbě spontánně odeznívá. Může ale také dojít k rozvoji symptomatické hepatitidy, která může mít v těžkých případech fatální průběh. Další časté nežádoucí účinky léčby isoniazidem se týkají nervového systému a gastrointestinálního traktu.

Viz tabulka na straně 16

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

#### **Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

## 4.9 Předávkování

Výše podané dávky isoniazidu neumožňuje predikci prognózy. Dávky 30-45 mg isoniazidu/kg tělesné hmotnosti jsou považovány za potenciálně toxické, dávky 80-150 mg isoniazidu/kg tělesné hmotnosti jsou považovány za zcela toxické

### **Příznaky intoxikace**

Při mírné intoxikaci: dysartrie, ataxie a polyneuritické reakce.

Při těžké intoxikaci: lokalizované nebo generalizované epileptiformní křeče, bezvědomí, metabolická acidóza, zástava dechu.

### **Léčba intoxikace**

Je nutná intenzivní péče. Řízená forsírovaná diuréza, hemodialýza případně peritoneální dialýza. Intravenózní podání pyridoxinu (vitamin B6) v dávkách, které odpovídají podanému množství isoniazidu. Je třeba poznamenat, že pyridoxin v dávkách nad 10 g může také způsobit periferní polyneuropatii. Pokud množství isoniazidu není známo, podává se u dospělých 5 g pyridoxinu v pomalé i.v. infuzi během 30-60 minut. Sedace krátkodobě působícími barbituráty nebo diazepamem. Je nutné se vyhnout terapii fenytoinem. Pro léčbu refrakterních záchvatů po intoxikaci 18 g isoniazidu byla úspěšně použita i.v. dávka thiopentalu (celková dávka přibližně 3,5 g). Léčba metabolické acidózy hydrogenuhličitanem sodným. Kontrola a korekce elektrolytů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### **Farmakoterapeutická skupina:**

Léčiva k terapii tuberkulózy ATC kód: J04AC01

#### Mechanismus účinku

Isoniazid je syntetická látka, která má *in vivo* v obvyklém dávkování antituberkulozní aktivitu a má primárně baktericidní účinek na proliferující, extracelulární a intracelulární bakterie a má výrazně nižší bakteriostatický účinek. Isoniazid vede k multifaktoriálnímu narušení bakteriální homeostázy. Hlavní mechanismus účinku je založen na inhibici syntézy kyseliny mykolové. Po pasivní difúzi mykobakteriální buněčnou stěnou je isoniazid přeměněn cytoplazmatickou katalázou/peroxidázou KatG na aktivní isonikotinoylový radikál. Kovalentní vazba radikálu INH na NAD<sup>+</sup> vede k tvorbě aduktů INH-NAD<sup>+</sup>, které inhibují enoyl-ACP reduktázu InhA. Protein InhA patří do bakteriálního komplexu syntézy mastných kyselin II a je zodpovědný za poslední krok biosyntézy

mastných kyselin. Díky inhibici již nemohou být syntetizovány mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, jako jsou mykolové kyseliny.

Výlučná přítomnost kyseliny mykolové v mykobakteriích vysvětluje vysokou selektivitu antimykobakteriálního účinku isoniazidu. Vzniklé adukty INH-NAD<sup>+</sup> mohou pravděpodobně ovlivnit aktivitu dalších enzymů komplexu syntézy mastných kyselin, jako je  $\beta$ -ketoacyl-ACP syntáza KasA a metabolismu nukleových kyselin, jako je dihydrofolátreduktáza DHFR.

Isoniazid, kromě antimykobakteriálního účinku, zasahuje do metabolismu pyridoxinu v těle a ovlivňuje tak komplexní katalytické reakce, které mimo jiné narušují biosyntézu neurotransmiterů (GABA, serotonin a katecholaminy). Tato biochemická reakce s následným nedostatkem vitamínu B6 je spojena s centrální a periferní neurotoxicitou isoniazidu.

Isoniazid lze použít pouze při léčbě tuberkulózy pouze v kombinované terapii, protože u monoterapie je míra sekundární rezistence 46–89 % po dvou až třech měsících a po téměř šesti až osmi měsících je téměř 100% rezistence.

**Sekundární rezistence** se může také vyvinout v důsledku nedostatečné vícenásobné terapie s rezistencí vůči jednotlivým terapeutickým partnerům a stejně tak v důsledku nedostatečné dávky.

#### Spektrum účinku

Isoniazid inhibuje růst *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium bovis* v rozmezí 0,05 - 0,20 µg/ml (minimální tuberkulostatická koncentrace: 0,025 - 0,05 µg/ml).

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro standardní referenční kmen *M. tuberculosis* H37 RV je 0,05 µg/ml. Kmeny jsou považovány za citlivé, pokud je MIC ≤ 0,20 µg/ml.

Není účinný proti jiným bakteriím, virům, plísním a prvokům.

#### **Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou vůči *Mycobacterium tuberculosis***

Isoniazid vykazuje na koncentraci závislý baktericidní účinek vůči *Mycobacterium tuberculosis*. Rozsah baktericidního účinku závisí v podstatě na kvocientu AUC (plocha pod křivkou) a minimální inhibiční koncentraci.

#### **Prevalence získané rezistence**

Prevalence získané rezistence vůči patogenům tuberkulózy s *Mycobacterium tuberculosis* jako nejčastěji se vyskytujícím a hlášeným patogenem z komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (včetně *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*) proti isoniazidu se liší místně a postupem času. Na základě údajů z hlášení podle zákona o ochraně proti infekcím uvádí Institut Roberta Kocha v Německu v roce 2014 míru rezistence 8,5 %. To znamená, že *Mycobacterium tuberculosis* je na isoniazid obvykle citlivé. V každém případě je třeba při výběru léčebného režimu vyhledat radu odborníků.

Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10000)	Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>					
					Eozinofilie, útlum kostní dřeně např. granulocytopenie, trombocytopenie, agranulocytóza, sideroachrestická, hemolytická a

					megaloblastová anémie, anémie z nedostatku pyridoxinu, hemoragická diatéza v důsledku vaskulitidy, imunotrombocytopenie a poruchy koagulace, panmyelopatie (aplastická anémie)
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
					Exantém <sup>a</sup> , kožní symptomy podobné pelagře, exfoliativní dermatitis, Stevens- Johnsonův syndrom, fotosensitivita, horečka, astma, myalgie a artralgie, Quinckeho edém, anafylaktická reakce, anafylaktický šok, lupus erythematodes
<b>Endokrinní poruchy</b>					
					Většinou reverzibilní hyperfunkce kůry nadledvin (Cushingův syndrom) a předního laloku hypofýzy <sup>b</sup> , hypoglykémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>					
					Duševní poruchy (podrážděnost, úzkost), poruchy koncentrace, deprese, psychózy (manická, katatonní nebo paranoidní))
<b>Poruchy nervového systému</b>					
	Periferní polyneuropatie s paresteziemi, poruchy citlivosti, bolest hlavy, závratě				Záchvaty, somnolence, letargie
<b>Oční poruchy</b>					
					Neuritida optiku, diplopie, strabismus
<b>Srdeční poruchy</b>					
					Poruchy srdečního rytmu, deregulace krevního tlaku se závratěmi
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>					
					Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>					



	Gastrointestinální poruchy (průjem, zácpa, říhání, nadýmání, zvracení)				Pankreatitida (viz také bod 4.4)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>					
Zvýšená aktivita transamináz		Hepatitida			Akutní hepatitida (v těžkých případech s možným fatálním průběhem)
<b>Poruchy kosterního svalstva, pojivové tkáně a kostí</b>					
	Svalový třes				Revmatoidní symptomy (klouby a svaly), rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					
					Glomerulonefritida <sup>c</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					
			Toxická epidermální nekrolýza, lékový exantém s eozinofilií a systémovými příznaky		
<b>Cévní poruchy</b>					
					Vaskulitida

<sup>a</sup> mj. akné zejména u mladších pacientů

<sup>b</sup> s menstruačními poruchami u žen nebo gonadotropními poruchami/gynekomastií u mužů

<sup>c</sup> většinou reverzibilní

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Vstřebávání

Při perorálním podání se isoniazid rychle vstřebává z více než 80 %, zejména v tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. Resekce žaludku a dvanáctníku nemá žádný vliv na biologickou dostupnost; vstřebávání se sníží pouze při současné konzumaci potravy.

Maximální plazmatická koncentrace je dosažena 1–2 hodiny po perorálním podání 5 mg isoniazidu na kg tělesné hmotnosti: u pomalých acetylátorů dosahuje 5 mg/l a klesá na 1 mg/l po 6 hodinách s  $t_{1/2}$  přibližně 2,5 hodiny; u rychlých acetylátorů (viz níže) maximum 3,5 mg/l, a po 6 hodinách klesá na méně než 0,2 mg/l s  $t_{1/2}$  přibližně 1 hodina.

### Distribuce

Nebyla nalezena žádná významná vazba na plazmatické proteiny. Isoniazid je distribuován do všech extra – a intracelulárních tělních tekutin. Distribuční objem je  $0,61 \pm 0,11$  l/kg\* tělesné hmotnosti. Mozkomíšni mok, pleurální výpotek a sliny obsahují množství isoniazidu srovnatelné s plazmatickými koncentracemi. Nejvyšší koncentrace byly nalezeny v kůži a plicích. Isoniazid proniká do kaseózní nekrotické tkáně a do alveolárních makrofágů. Dosažené koncentrace jsou nad minimální inhibiční koncentrací po dobu alespoň 5 hodin. Pronikání isoniazidu do periferních nervových buněk bylo experimentálně prokázáno. Isoniazid dobře proniká do fagocytů (makrofágů), takže lze detekovat také fagocytované mykobakterie. V případě intaktních

meningů difunduje 15 až 30 % isoniazidu do prostoru mozkomíšního moku (přibližně 1 hodinu po podání), při meningitidě mohou dosáhnout koncentrace 40 až 100 % hodnot v séru.

#### Biotransformace a eliminace

Isoniazid je rozkládán v játrech acylací a hydrolýzou na neaktivní metabolity. Během 24 hodin je 75-95 % dávky isoniazidu vyloučeno ledvinami hlavně jako metabolity spolu s volným isoniazidem. Rychlost acetylce je určena aktivitou N-acetyltransferázy, která je geneticky determinována a rozděluje populaci na „rychlé a pomalé inaktivátory“ (rychlé a pomalé acetylátory). Rychlost acetylce určuje plazmatickou hladinu isoniazidu a jeho poločas. Průměrná plazmatická koncentrace aktivního isoniazidu u rychlých acetylátorů je přibližně 30–50 % koncentrace u pomalých acetylátorů.

Rychlí acetylátoři vylučují převážně metabolity a pouze málo množství nezměněného isoniazidu. Pomalí acetylátoři vylučují kromě metabolitů také ve větší míře nezměněný isoniazid.

Eliminační poločas isoniazidu pro rychlé acetylátory: přibližně 1 - 1,5 hodiny, pro pomalé acetylátory: přibližně 2,5 - 4 hodiny. Přibližně 40 % populace Spolkové republiky Německo a přibližně 80–90 % Japonců, Číňanů a Eskymáků jsou takzvanými rychlými acetylátory.

Pro isoniazid je acetylce kvantitativně nejdůležitějším krokem v metabolické eliminaci. U rychlých acetylátorů je isoniazid přeměněn 5-6krát rychleji než u pomalých acetylátorů. Výsledný acetylisoniazid je rozdělen na kyselinu isonikotinovou nebo monoacetylhydrazin. Pro eliminaci ledvinami se kyselina isonikotinová převážně váže na glycin. Míra této konjugace je individuálně rozdílná, ale nezávislá na cestě inaktivace. Monoacetylhydrazin je přeměněn na diacetylhydrazin stejným polymorfním systémem N-acetyltransferázy jako samotný isoniazid. Obdobně je také zde rychlost pro takzvané rychlé acetylátory významně (přibližně čtyřikrát) vyšší než u pomalých acetylátorů. Konverze isoniazidu na pyruvátthydrazon nebo na  $\alpha$ -ketoglutarhydrazon je kvantitativně méně důležitá.

Nejdůležitějším metabolitem z toxického hlediska se zdá být monoacetylhydrazin, protože jeho reaktivní produkty elektrofilní konverze mohou sloužit jako substrát pro mikrozomální enzymy v játrech a vytvářet toxické meziprodukty, které mohou vést k nekróze jater. Otázka, zda jeden z těchto dvou fenotypů – pokud jde o rychlost acetylce, touto reakcí více ohrožen, nebyla dosud objasněna. Stejný polymorfní enzymový systém N-acetyltransferáz také katalyzuje acylaci dalších látek, jako jsou sulfamidiny, sulfapyridiny atd., takže jejich metabolity v moči mohou být použity pro snadné stanovení fenotypu.

### **Farmakokinetika u zvláštních skupin populace**

#### Eliminace při zhoršené funkci jater

Eliminační poločas je významně prodloužen u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním jater.

#### Eliminace při zhoršené funkci ledvin

Pokud je jaterní funkce neporušená, není nutné snižovat dávku při zhoršené funkci ledvin (viz také bod 4.2). Isoniazid by měl být podáván po dialýze. Isoniazid je středně odstraňován hemodialýzou (9,2 % počáteční dávky) a peritoneální dialýzou (0,19 l/h během prvních 6 hodin).

### **5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti**

Ve studiích toxicity došlo po opakovaném použití u různých živočišných druhů (potkan, pes, králík) k degenerativním změnám jater. Pozorování z několika *in vivo* a *in vitro* testovacích systémů jasně poukázaly na indukci genových mutací. Není jasné, zda se pozorované účinky dají přičíst isoniazidu samotnému nebo i možné kontaminaci hydrazinem. Ve zkušebních systémech stejného typu existuje také několik negativních výsledků. Riziko mutagenního účinku na člověka nelze v současné době s dostatečnou jistotou posoudit. Ve studiích na karcinogenitu isoniazidu byla zjištěna tvorba plicních nádorů u myši (u žádného jiného druhu). Dlouhodobá pozorování účinků chemoprolaxe nebo chemoprevence isoniazidem neprokázala klardinogenní účinek látky na člověka. Studie embryotoxicity u potkanů, myši a králíků neprokázaly teratogenní účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Originální balení:

Injekční lahvičky uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl obsah chráněn před světlem.

Připravený infuzní roztok:

Chemická a fyzikální stabilita připraveného přípravku byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska by se připravená emulze měla použít okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je uživatel odpovědný za dobu a podmínky skladování. Pokud přípravek připravený k použití není připraven za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, nelze jej uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C déle než 24 hodin.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje deset skleněných injekčních lahviček (s pryžovou zátkou) obsahujících prášek pro přípravu infuzního roztoku.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Viz bod 4.2

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s národními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150–151  
14199 Berlín  
Německo  
telefon: +49 30 338427-0  
e-mail: info.germany@esteva.com

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

6192577.00.00

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.04.2005

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2021

## 11. REŽIM VÝDEJE

Vázáno na předpis