

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

ISOZID 0,5 N prášek pro infuzní roztok

Léčivá látka: isoniazid

K použití u dospělých, mladistvých i dětí.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento lék používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Příbalovou informaci si uschovejte pro případ, že si ji budete potřebovat znovu přečíst.
- Máte-li další otázky, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento léčebný přípravek byl předepsán přímo Vám. Neposkytujte ho nikomu dalšímu. Jinému pacientovi může uškodit, i když by měl podobné příznaky jako Vy.
- Pokud zpozorujete nežádoucí účinky, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka. To platí i pro takové nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.
Viz bod 4.

Co tato příbalová informace obsahuje

1. Co je přípravek ISOZID 0,5 N a k čemu se používá?
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete užívat přípravek ISOZID 0,5 N?
3. Jak se má přípravek ISOZID 0,5 N užívat?
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ISOZID 0,5 N uchovávat
6. Obsah balení a další informace.

1. Co je přípravek ISOZID 0,5 N a k čemu se používá?

Přípravek ISOZID 0,5 N je chemoterapeutikum (léčivo) účinné proti tuberkulóze.

Přípravek ISOZID 0,5 N je určen k použití pro dospělé, mladistvé a děti.

- k léčbě (chemoterapii) všech forem a stádií tuberkulózy s prokázanou citlivostí infekčního agens vůči isoniazidu, vždy v kombinaci s dalšími proti tuberkulóze účinnými chemoterapeutiky.
- k prevenci tuberkulózní infekce (chemoprevylaxi) u pacientů s negativním tuberkulinovým testem (kožní test pro diagnostiku onemocnění tuberkulózou), kteří byli v kontaktu s nemocným tuberkulózou.
- k preventivní léčbě (chemoprevenci) u pacientů s poprvé zjištěným pozitivním tuberkulinovým testem, ale bez prokázaných příznaků onemocnění tuberkulózou.

Při použití isoniazidu je vždy třeba brát zřetel na obvyklé a všeobecně uznávané pokyny pro adekvátní použití antimikrobiálních látek.

Upozornění:

Přípravek ISOZID 0,5 N se používá k léčbě tuberkulózy u těch pacientů, u kterých není možné perorální užívání, nebo kteří mají prokázanou poruchu resorpce. Pacient by měl být převeden na perorální podávání, jakmile to bude možné.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete užívat přípravek ISOZID 0,5 N?

Přípravek ISOZID 0,5 N se nesmí používat,

- jestliže jste alergický(á) na isoniazid,
- jestliže jste v minulosti měl(a) zánět jater způsobený isoniazidem (isoniazidová hepatitida)
- u těžkých poruch jaterních funkcí jako žloutenka (obstrukční ikterus), zánět jater (akutní hepatitis) jaterní cirhóza (chronické onemocnění jater s ubýváním jaterních buněk; Child Pugh C),
- u nervových onemocnění s bolestmi a diskomfortem, např. v pažích a nohou (polyneuropatie),
- jestliže máte poruchu krevní srážlivosti a krvetvorby.

Upozornění a preventivní opatření

Než začnete užívat přípravek ISOZID 0,5 N, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Poruchy funkce ledvin:

poruchy funkce ledvin hodnocené jako lehká až těžká (GFR <90 ml/min) isoniazid může být podáván v nezměněném dávkování a s nezměněným intervalem mezi dávkami za předpokladu, že funkce jater je normální (viz bod 3. „Jak se má přípravek ISOZID 0,5 N užívat?“).

Poruchy jaterních funkcí:

Při terapii isoniazidem může dojít k poruše jaterních funkcí na základě jeho potenciálu poškozovat játra.

Obecně platí, že u kombinované léčby tuberkulózy je třeba vzít v úvahu zvýšený hepatotoxický účinek nasazené kombinované terapie. Klinické následky, jako například nutnost přerušit léčbu nebo upravit léčbu, musí v každém jednotlivém případě posoudit ošetřující lékař (viz bod 2. „Použití přípravku ISOZID 0,5 N spolu s dalšími léčivými“).

Během léčby Isoniazidem nesmíte konzumovat žádný alkohol.

Pokud patříte k některé z následujících skupin pacientů, pak máte zvýšené riziko pro poškození jater (jako např. hepatitis) a měli byste se poradit se svým ošetřujícím lékařem:

- starší a podvyživení pacienti,
- pacienti denně konzumující alkohol,
- pacienti s již existujícím, popřípadě chronickým jaterním poškozením.

Kromě toho byste měl být velmi pečlivě sledován, pokud

- současně užíváte jiné léčivé přípravky poškozující játra nebo slinivku (viz bod 2. „Použití přípravku ISOZID 0,5 N spolu s dalšími léčivými“). Pokud užíváte jiné léky, poraďte se prosím se svým lékařem.

- pokud máte poškození ledvin
- pokud se léčíte pro neurologické nebo psychiatrické onemocnění
- pokud jste diabetik

Váš lékař by Vás měl přesně informovat o nástupu časných známek poškození jater nebo slinivky (pocit slabosti, nechutenství, nevolnosti nebo zvracení) anebo o jiných vedlejších účincích (viz odstavec 4.: „Možné nežádoucí účinky“). Kromě toho se musíte neprodleně obrátit na svého ošetřujícího lékaře, budete-li pozorovat jakékoli příznaky nežádoucích účinků. U příznaků svědčících pro poškození jater (např. hepatitida) je nutné přípravek ISOZID 0,5 N okamžitě vysadit. Pokud je další léčba přípravkem ISOZID 0,5 N nutná, smí se v ní znovu pokračovat teprve po naprostém odeznění symptomů a normalizaci laboratorních parametrů. V tomto případě musí být isoniazid zpočátku dávkován postupně (viz bod 3. „Jak se má přípravek ISOZID 0,5 N užívat?“). V případě znovuobjevení příznaků poškození jater, musí být podávání přípravku ISOZID 0,5 N okamžitě a trvale ukončeno.

Během léčby přípravkem ISOZID 0,5 N musí Váš lékař pravidelně kontrolovat jaterní enzymy a hladinu bilirubinu, aby bylo možno včas rozpoznat případné poškození jater.

Vzestup hladiny jaterních enzymů v krvi v průběhu léčby isoniazidem je možný. Pokud hodnoty transamináz zůstanou pod 100 U/l, mohou se i při pokračování léčby opět normalizovat. Při zvýšení transamináz nad 100 U/l, vzestup koncentrace bilirubinu a odpovídajících klinických příznaků, je nutné okamžitě vysazení přípravku ISOZID 0,5 N, neboť byly pozorovány těžké záněty jater (hepatitidy) s popsáním úmrtím.

Interakce isoniazidu s jinými léčivými látkami a vliv isoniazidu na látky těla vlastní

- Metabolismus vitamínu B6
Isoniazid zasahuje do metabolismu těla vlastního vitamínu B6, což může mít negativní vliv na funkci nervového systému. Zvláště tehdy, pokud už máte nedostatek vitamínu B6, nebo se dá u Vás předpokládat anebo když je u vás jiných důvodů vyšší riziko pro vznik periferní neuropatie způsobené isoniazidem, stejně jako u dětí, těhotných a kojících matek, bude Váš lékař v takovém případě isoniazid kombinovat s lékem obsahujícím vitamín B6 (Pyridoxin) (viz odstavec 4.: „Možné nežádoucí účinky“).

Opatrnost se doporučuje

- jestliže současně užíváte jiná léčiva. A to z toho důvodu, že isoniazid může ovlivnit metabolismus těchto léčiv nebo tato léčiva mohou mít vliv na metabolismus isoniazidu. Především se to týká užívání/aplikace těch léčiv, jejichž léčivé látky mají úzkou terapeutickou šíři (těsná blízkost účinku a nežádoucích účinků). Pak při zahájení nebo ukončení terapie isoniazidem je nebytné upravit nebo přizpůsobit dávkování těchto léků.

- Vitamin D

Při léčbě isoniazidem může dojít ke snížení hladiny vitamínu D v krvi. Proto Váš lékař zváží možnost preventivního užívání vitamínu D a provede další odpovídající kontroly jeho hladiny v krvi.

- Paracetamol

V případě současného podávání isoniazidu a paracetamolu může dojít k poškození jater už při obvyklých, neškodných dávkách paracetamolu.

Podávání paracetamolu během terapie isoniazidem by proto mělo být přípustné jen za přísného zvážení přínosu a rizika za zvláštní opatrnosti.

- Antiepileptika (léky určené pro léčení epilepsie).

Isoniazid může zvýšit účinek a tím i nežádoucí účinky spazmolytik (antiepileptik). Z tohoto důvodu může být při současném podávání přípravku ISOZID 0,5 N a antiepileptik nutné snížení dávky antiepileptika. Sérové hladiny antiepileptik, především fenytoinu a karbamazepinu, musí být kontrolovány.

- Účinky na krev:

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože při terapii přípravkem ISOZID 0,5 N se mohou projevit nežádoucí účinky tohoto léku na krev a krevní elementy (viz též odstavec 4. „Možné nežádoucí účinky“).

Použití přípravku ISOZID 0,5 N spolu s jinými léčivy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Kombinace isoniazidu s určitými léčivy může vést k oboustrannému zesílení nebo oslabení účinnosti.

Isoniazid vede k blokádě systému, který odbourává léčiva v játrech. To pak vede ve většině případů k tomu, že tyto látky jsou v játrech odbourávány pomaleji, čímž jejich účinnost může být zesílena. Metabolismus samotného isoniazidu může být ovlivněn při současném podávání určitých jiných léčivých látek, takže může dojít k ovlivnění účinnosti a bezpečnosti přípravku ISOZID 0,5 N.

V každém případě se poraďte se svým ošetřujícím lékařem, pokud užíváte nebo je Vám aplikován lék z jedné z níže uvedených skupin léčiv, popřípadě léčivých přípravků, které obsahují jednu z níže uvedených léčivých látek, nebo pokud to máte v úmyslu. Při současném užívání/aplikaci může dojít k interakcím s přípravkem ISOZID 0,5 N, které v nejhorším případě mohou být i život ohrožující (viz též bod 2. „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete užívat přípravek ISOZID 0,5 N?“)

Pro velké množství interakcí isoniazidu s jinými léčivy jsou v tabulce níže uvedeny známé a klinicky relevantní interagující látky.

Ve **sloupci 1 jsou uvedeny** skupiny léčivých látek a/nebo k nim příslušné léčivé látky/léčivé přípravky. Podtržení označuje léčivou látku ovlivněnou isoniazidem. Je-li isoniazid ovlivněn léčivou látkou, je uveden a podtržen v prvním sloupci tabulky, oddělen pomlčkou, spolu s ovlivňující léčivou látkou. Pokud není ve výčtu podtržena žádná léčivá látka, nejedná se zde o žádnou přímou interakci, která by ovlivnila léčivou látku, ale vyjadřuje se zde, že interakcí může být ovlivněna obecná reakce (např. riziko poškození jater) nebo látka tělu vlastní.

Ve **sloupci 2** jsou popsána vzájemná ovlivňování skupin léčivých látek/léčivých látek:

▲ : vzestup

▼ : pokles

Ve **sloupci 3** jsou uvedeny klinické důsledky.

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Alfa-1 antagonisté (léčiva k léčbě vysokého krevního tlaku)		
<u>Alfuzosin</u>	Plazmatická hladina alfuzosinu ▲	Monitorování hemodynamiky na počátku terapie
Inhibitor alkoholdehydrogenázy		
Disulfiram	Zvýšená aktivita dopaminu inhibicí metabolismu dopaminu isoniazidem a disulfiramem	Nutné monitorování, může dojít k neurologickým změnám (jako je ospalost, porucha hybnosti (ataxie), nebo změny nálad a chování), pak by měla být léčba přerušena nebo dávka disulfiramu snížena
Analgetika (léčiva proti bolesti)		
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
Anestetika		
<u>Isofluran</u> <u>Enfluran</u>	Metabolit isoniazidu – hydrazin vede ke zvýšení uvolňování fluoru z isofluranu a enfluranu, tedy se mohou objevit koncentrace fluoru poškozující ledviny [zejména u pacientů rychle metabolizujících Isoniazid (rychlý acetylátor)]	Nefrotoxicita (škodlivý účinek na ledviny) ▲, monitorace funkce ledvin, zejména u rychlých acetylátorů
Antiaistmatika (léčiva k prevenci a léčbě bronchiálního astmatu)		
<u>Theofylin</u>	Metabolismus theofylinu je isoniazidem zpomalen	Kontroly krevních hladin theofylinu, zejména po přerušení podávání isoniazidu a v případě potřeby úprava dávky theofylinu
Antibiotika (léčiva k léčbě infekčních onemocnění)		
Cykloserin/Terizidon	Zvýšené toxické působení cykloserinu/terizidonu na CNS	Měla by se zvýšit pozornost vedlejším účinkům na CNS, v případě potřeby úprava dávky
Pyrazinamid	Zvýšené riziko poškození jater	Monitorace jaterních funkcí
Rifampicin	Zvýšené riziko poškození jater	Monitorace jaterních funkcí

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Ethionamid/Protionamid	Zvýšené riziko nežádoucích účinků isoniazidu a ethionamidu/protionamid na CNS	Měla by se věnovat pozornost vedlejším účinkům na CNS
Anticholinergika		
<u>Atropin</u>	Zvýšené nežádoucí účinky 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
Antidepresiva (léčiva k léčbě deprese)		
<u>Citalopram</u>	Degradace citalopramu může být isoniazidem zpomalena	Kardiotoxicita ▲, v případě potřeby nutná úprava dávky citalopramu, před zahájením terapie úprava hypomagnezémie (hladina hořčíku pod normou) nebo hypokalémie (hladina draslíku pod normou), poté pravidelná monitorace
Antidiabetika (léčiva k léčbě diabetes mellitus)		
<u>Inzulín a analoga</u> <u>inhibitory α-glukosidázy</u> <u>deriváty sulfonylurey, biguanidy, glinidy,</u> <u>inkretinová mimetika,</u> <u>DPP4-inhibitory</u>	Účinek antidiabetik může být ovlivněn	Monitorace glykémie, je možný zesílený nebo zeslabený účinek antidiabetik, v případě potřeby nutná úprava dávky
Antiepileptika (léčiva k léčbě epilepsie)		
<u>Karbamazepin</u>	Metabolismus karbamazepinu se isoniazidem zpomaluje, hepatotoxický účinek isoniazidu se může interakcí s karbamazepinem zvýšit	Je nutná klinická monitorace, nutné stanovení hladiny karbamazepinu a monitorace jaterních funkcí, v případě potřeby je nutná úprava dávky karbamazepinu
<u>Fenytoin</u>	Metabolismus fenytoinu je isoniazidem zpomalen	Pečlivá monitorace, průkaz hladiny hydantoinu v krvi, ev. úprava dávky fenytoinu. Doporučuje se kontrola hladiny fenytoinu po vysazení přípravku ISOZID
<u>Primidon</u>	Metabolismus primidonu je isoniazidem zpomalen	Pečlivá monitorace, případně nutná úprava dávky primidonu

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
<u>Kyselina valproová</u>	Toxicita isoniazidu a kyseliny valproové může být zvýšena vzájemnou interakcí	Nutná pečlivá monitorace, zejména na začátku a na konci terapie, případně nutná úprava dávky kyseliny valproové
Antikoagulantia (léčiva k ředění krve)		
<u>Warfarin a ostatní kumariny</u>	Metabolismus je isoniazidem zpomalen, sklon ke krvácivosti ▲	Během terapie: důkladná kontrola krevní koagulace (Quick test nebo INR), zejména po vysazení přípravku ISOZID, v případě potřeby nutná úprava dávky warfarinu a ostatních kumarinů
Antiparkinsonika		
<u>Levodopa</u>	Biologická dostupnost levodopy ▼, levodopa a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropatie (poškození nervů)	Ztráta účinnosti levodopy, motorický neklid, třes, možné celkové zhoršení parkinsonských symptomů, při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
Antiprotozoika (Léčiva k léčbě parazitárních onemocnění)		
Chlorochin	Chlorochin a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropatie (poškození nervů)	Nutná pečlivá monitorace, při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
<u>Halofantrin</u>	Metabolismus halofantrinu vlivem isoniazidu ▼, krevní hladiny halofantrinu ▲	Nežádoucí účinky na srdce ▲, nutné je vyšetřit EKG před, během a po zahájení terapie, časté kontroly jsou nezbytné.
Betablokátory (Léčiva k léčbě vysokého krevního tlaku)		
<u>Propranolol – Isoniazid</u>	Odbourávání isoniazidu v krvi (plazmatická clearance) může být propranololem sníženo	Může se projevit lehce zvýšená hladina isoniazidu, klinické důsledky jsou pravděpodobně nepatrné.
Antagonista chemokinového receptoru CCR5 (léčiva k léčbě HIV)		
<u>Maravirok</u>	Isoniazid může zvýšit plazmatickou koncentraci maraviroku	V případě potřeby úprava dávky maraviroku

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Glukokortikoidy		
<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 prednisolonem snížena	Účinnost isoniazidu může být snížena, v případě nutnosti úprava dávky
Antagonisté 5-HT₃ receptorů (léčiva proti nevolnosti a zvracení)		
<u>Alosetron</u>	Plazmatická hladina alosetronu ▲	Současné užívání se nedoporučuje
Imunomodulancia (léčiva ovlivňující imunitní systém)		
<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	Zvýšené riziko poškození jater isoniazidem a interferonem beta-1a ▲	Pečlivé sledování, testy jaterních funkcí
Imunosupresiva (léčiva snižující funkci imunitního systému)		
<u>Cyklosporin</u>	Isoniazid může ovlivnit krevní hladinu cyklosporinu	Monitorace plazmatické hladiny, v případě nutnosti úprava dávky cyklosporinu
Leflunomid/Teriflunomid	Zvýšené riziko poškození jater působením Leflunomidu/Teriflunomidu a Isoniazidu	Zvýšené riziko poškození jater, jaterní enzymy a bilirubin musí být změřeny před zahájením terapie leflunomidem/teriflunomidem a poté nejméně jednou měsíčně po dobu prvních 6 měsíců léčby a dále v odstupu 6–8 týdnů. Pacienti s poruchami jaterních funkcí nebo se zvýšenými hodnotami transamináz (ALT > 2krát nad normu) by neměli užívat leflunomid/teriflunomid.
Thalidomid	Isoniazid a Thalidomid zvyšují riziko periferní neuropatie (poškození nervů)	Měsíční kontrola po dobu prvních 3 měsíců, elektrofyziologické testy před léčbou a 6 měsíců po léčbě ev. přerušení terapie při známkách

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
		neuropatie.
Hypolipidemika (léčiva k léčbě poruch metabolismu tuků)		
Fluvastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin	Riziko periferní neuropatie (poškození nervů) je isoniazidem a Fluvastatinem, Simvastatinem, Pravastatinem a Atorvastatinem zvýšeno	Při známkách periferní neuropatie přerušení podávání
Inhibitory MAO (léčiva k léčbě depresí)		
<u>Tranylcypromin</u> <u>Moklobemid</u>	Metabolismus tranylcyprominu a moklobemidu je isoniazidem zpomalen (klin. relevantní pouze u pacientů pomalu odbourávajících isoniazid (pomalých acetylátorů))	Možné zesílení účinku tranylcyprominu a moklobemidu u pomalých acetylátorů, monitorace
Myorelaxancia (léčiva k uvolnění kosterních svalů)		
<u>Tizanidin</u>	Metabolismus tizanidinu může být isoniazidem zpomalen, plazmatická hladina tizanidinu ▲	Současné užívání není doporučeno, nežádoucí účinky na srdce a CNS ▲, zesílení účinku tizanidinu
Chlorzoxazon	Degradace chlorzoxazonu ▼, Plazmatická hladina ▲ a biologická dostupnost (cca 125 %) chlorzoxazonu ▲	Důkladná monitorace, případně nutná úprava dávky chlorzoxazonu
Neuroleptika (léčiva k terapii psychóz)		
<u>Haloperidol</u>	Metabolismus haloperidolu může být isoniazidem zpomalen	Nutná důkladná monitorace neurologického stavu nutná, případně úprava dávky haloperidolu
<u>Pimozid</u>	Metabolismus pimozidu je isoniazidem zpomalen ▼, plazmatická hladina pimozidu ▲	Současné užívání není doporučeno, závažné nežádoucí účinky na srdce
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (Léčiva proti virovým infekcím)		
Efavirenz	Zvýšené riziko jaterního poškození isoniazidem a efavirenzem.	Před léčbou a během ní jsou vyžadovány jaterní testy
Didanosin Stavudin	Možné riziko periferní neuropatie (nervového poškození) vlivem isoniazidu, stavudinu i didanosinu je zvýšené.	Pečlivé sledování, u známek periferní neuropatie přerušení léčby nebo redukce dávky isoniazidu, didanosinu, ev.

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
		stavudinu.
Opioidní antagonisté (Léčiva působící proti účinkům opioidů)		
Naltrexon	Isoniazid a naltrexon zvyšují riziko poškození jater	Je třeba se vyhnout současnému užívání, nutná kontrola jaterních testů
Inhibitory fosfodiesterázy (léčiva používaná k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci)		
Roflumilast	Isoniazid může zvýšit biologickou dostupnost roflumilastu a N-oxidu roflumilastu	Možné zesílení účinku roflumilastu
Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) (léčiva k léčbě rakoviny prsu)		
<u>Toremifen</u>	Isoniazid může zvyšovat plazmatickou koncentraci toremifenu	Pravidelné měření elektrolytů, krevního obrazu, jaterního testu
Spasmolytika (léčiva k uvolnění hladké svaloviny)		
<u>Tolterodin</u>	Krevní hladiny tolterodinu mohou vlivem isoniazidu stoupat	V případě potřeby snížení dávky tolterodinu při současném podávání isoniazidu, důkladná klinická monitorace
Steroidy		
Kyselina chenodeoxycholová – <u>Isoniazid</u>	Metabolismus a vylučování isoniazidu může být zvýšeno	Současné užívání není doporučeno
Sympatomimetika		
<u>Adrenalin, Noradrenalin</u>		Nežádoucí účinky ▲
Antitrombotika (léčiva k zabránění tvorby krevních sraženin)		
Klopidogrel	Isoniazid snižuje účinek klopidogrelu	Současné užívání není doporučeno, nutná důkladná monitorace
Trankvilizéry (psychopharmaka se zklidňujícím účinkem)		
<u>Benzodiazepiny</u> (jako např. diazepam, midazolam, triazolam)	Metabolismus benzodiazepinů může být isoniazidem zpomalen	Může být nutné pečlivé sledování, úprava dávkování benzodiazepinů
Vitaminy		

Skupina léčivých látek/léčivá látka	Interakce	Klinické důsledky
Vitamin B6	Eliminace vitaminu B6 (pyridoxin) vlivem isoniazidu je ▲	Doporučeno profylaktické podání vitaminu B6 (pyridoxinu) během léčby isoniazidem
Vitamin D	Koncentrace vitaminu D v krvi je vlivem isoniazidu snížena.	V případě současného podávání vitaminu D jsou potřebné kontroly hladiny vápníku a fosfátů v krvi, funkce ledvin, a může být nutná úprava dávek vitaminu D.
Cytostatika (léčiva k léčbě rakoviny)		
<u>Bendamustin</u>	Isoniazid vede ke zvýšení plazmatické hladiny bendamustinu	Účinky bendamustinu by měly být pečlivě sledovány kvůli známým zvýšených nežádoucích účinků na krevní složky (jako je leukopenie, infekce, trombocytopenie, krvácení, anémie a neutropenie), může být nutná úprava dávkování bendamustinu.
Klofarabin	Zvýšené riziko poškození jater působením klofarabinu a isoniazidu	Současnému podávání je nejlépe se vyhnout, nutné pečlivé sledování jaterních funkcí
<u>Gefitinib</u>	Metabolizace gefitinibu může být isoniazidem zpomalena	Nutné pečlivé sledování, ev. úprava dávky gefitinibu.
<u>Methotrexát</u>	Zvýšené riziko poškození jater působením isoniazidu a metotrexátu	Je třeba se vyvarovat současnému užívání, nutná monitorace jaterních testů
<u>Pazopanib</u>	Metabolizace pazopanibu může být isoniazidem zpomalena	Vyžadováno je pečlivé sledování, měření elektrolytů, EKG a jaterních testů před zahájením terapie a v jejím průběhu, ev. úprava dávky pazopanibu.
Thioguanin	Riziko poškození jater působením thioguaninu a isoniazid zvýšeno	Nutná kontrola jaterních testů

Použití přípravku ISOZID 0,5 N spolu s potravinami, nápoji a alkoholem

Takzvané monoaminy obsažené v některých potravinách (např. tuňák, sýr) a nápojích (např. červené víno) mohou vést k nesnášenlivosti s návaly horka, zarudnutím kůže, otoky sliznic a potížemi s krevním oběhem. Proto byste se měli během léčby přípravkem ISOZID 0,5 N výše vyjmenovaným potravinám vyhnout.

Během použití přípravku ISOZID 0,5 N nesmíte pít žádný alkohol, neboť může dojít ke snížené toleranci alkoholu a nárůstu nežádoucích účinků na centrální nervový systém a na játra.

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná nebo kojíte, domníváte se, že jste těhotná, anebo máte v úmyslu otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Isoniazid prochází placentou. Údaje vycházející z omezeného počtu těhotných pacientek nedovolují vyloučit škodlivé účinky isoniazidu v terapeutických dávkách na těhotenství a na zdraví novorozence. Byly popsány dva případy vývojových anomálií po vysokých dávkách isoniazidu. I když celkový počet anomálií není zvýšen, uvedené anomálie svědčí pro poškození centrálního nervového systému (CNS). Poškození nervového systému po isoniazidu jsou popsány, takže tuto souvislost nelze vyloučit. Zatím nejsou k dispozici žádné jiné epidemiologické údaje vztahující se k isoniazidu.

Vzhledem k ojedinělým případům poškození mozku (encefalopatiím) by Vám měl lékař předepsat v těhotenství spolu s léky obsahujícími isoniazid i vitamin B6 (pyridoxin).

Kojení

Isoniazid přechází do mateřského mléka. Jeho koncentrace v mateřském mléce odpovídají hladinám v krvi matky. Množství isoniazidu přijatého kojencem v mateřském mléce odpovídá přibližně 1,2 % matčiny dávky. Zatím nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kojení. Váš lékař Vám předepíše během období kojení současně i vitamin B6 (pyridoxin).

Podávání isoniazidu v těhotenství a při kojení by se mělo zahájit jen po pečlivém zvážení přínosu a rizika.

Schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

Tento lék může i při přiměřeném používání svými možnými nežádoucími účinky (viz bod 4. „Možné nežádoucí účinky“) natolik změnit reakční pohotovost, že Vaše schopnost k aktivní účasti v dopravě, k obsluze strojů nebo k pracím ve výškách bude omezena. To ve zvýšené míře platí pro současnou konzumaci alkoholu.

3. Jak se má přípravek ISOZID 0,5 N používat?

Vždy používejte tento přípravek přesně tak, jak je uvedeno v této příbalové informaci, popřípadě přesně podle doporučení Vašeho lékaře.

Pokud lékař nepředepíše jinak, obvyklé dávkování je:

Pro léčbu tuberkulózy platí pro isoniazid následně uvedené dávkování, vztahené na tělesnou hmotnost (t.hm.) pro aplikaci 1krát denně:

Dospělí a mladiství (tělesná hmotnost > 30 kg):

5 (4–6) mg/kg t.hm., max. denní dávka 300 mg

Děti > 3 měsíce – 12 let (tělesná hmotnost ≤ 30 kg):

10 (10–15) mg/kg t.hm., max. denní dávka 300 mg

K orientaci slouží tato doporučená dávkování:

Tělesná hmotnost (kg)	Doporučená dávka (1krát 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 <3 měsíce:

Na základě nedostačujících údajů pro léčivou látku isoniazid nelze pro malé děti pod 3 měsíce věku doporučit konkrétní dávku. V klinické praxi se často používá dávkování 10–15 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Každou tuberkulózu v dětském věku je nutno léčit pod dohledem zkušeného odborného centra.

Intermitentní léčba (přerušovaná léčba) tuberkulózy:

Doporučuje se léčiva pro léčbu tuberkulózy podávat denně po celou dobu trvání léčby, neboť tento postup garantuje maximální terapeutickou bezpečnost. Intermitentní léčba tuberkulózy se v Německu nedoporučuje.

Léčba tuberkulózy, při které se předepsané léky nepodávají denně, nýbrž ve větších odstupech, může být použita jen v odůvodněných výjimečných případech za důsledných kontrol.

Dospělí:

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

Celkem nesmí být překročena maximální denní dávka 900 mg.

Preventivní podání léčiv (chemoprophylaxe) a léčba latentně infikovaných vysoce rizikových pacientů (chemoprevence):

Chemoprophylaxe by se měla zahájit (po vyloučení onemocnění tuberkulózou) u všech dětí do 5 let neprodleně po kontaktu s infekčním pacientem s tuberkulózou. U starších dětí a dospělých je nutno preventivní chemoterapii bez ohledu na věk zvážit zvláště tehdy, když trpí vrozenou, získanou nebo polékovou nedostatečností imunitního systému.

Indikace pro chemoprevenci u rizikových pacientů je pozitivní výsledek krevního nebo kožního testu, u kterých byla na základě rentgenového snímku vyloučena tuberkulóza vyžadující léčbu.

Dospělí a mladiství > 30 kg:

5 (4–6) mg/kg t.hm., max. 300 mg isoniazidu denně

Děti ≤ 30 kg:

10 (10–15) mg/kg t.hm., max. 300 mg isoniazidu denně

Pro děti do 6 let platí stejné doporučené dávkování, jak je popsáno pro léčbu (viz výše). Stejně tak platí informace o interakcích isoniazidu s nápoji a potravinami (viz bod 2. „Použití přípravku ISOZID 0,5 N spolu s potravinami, nápoji a alkoholem“).

Dávkování u poruchy funkce ledvin:

Pokud máte mírnou až závažnou poruchu funkce ledvin (při glomerulární filtraci (GFR) > 15 ml/min), může být ISOZID 0,5 N podáván bez úpravy dávky za předpokladu, že Vaše jaterní funkce jsou normální.

I při GFR < 15 ml/min je doporučená normální dávka 300 mg/den, která současně odpovídá maximální denní dávce, zpravidla dobře tolerována. U pomalých acetylátorů s renální nedostatečností (odbourávání isoniazidu je u těchto pacientů zpomalené) může dojít k prodloužení eliminačního poločasu isoniazidu, jak zpomaleným vylučováním ledvinami, tak i odbouráváním v játrech. V takových případech je doporučena kontrola hladin isoniazidu v krvi Vaším ošetřujícím lékařem. Dialyzovaní pacienti mají dostat ISOZID 0,5 N teprve po ukončení dialýzy.

Dávkování při poruchách funkce jater:

Přípravek ISOZID 0,5 N lze v běžných dávkách použít i v případech již existujících jaterních onemocnění, jako je akutní hepatitida (zánětu jater), pozitivní průkaz protilátek proti hepatitidě B a C nebo při abúzu alkoholu. Ovšem je zde zvýšené riziko jaterního poškození, proto se doporučují týdenní až několikátýdenní kontroly odpovídajících laboratorních parametrů v prvních měsících (také viz bod 2. „Upozornění a preventivní opatření“). Váš ošetřující lékař rozhodne, zda je nutné postupné dávkování isoniazidu. U těžkých poruch jaterních funkcí se nesmí ISOZID 0,5 N podávat (viz odstavec 2. „ISOZID 0,5 N nesmí být použit“).

Dávkování po přerušení léčby:

Při znovuzahájení léčby po delším přerušení musí být isoniazid dávkován postupně, začíná se s dávkou 50 mg/den, která se postupně zvýší na 200–300 mg/den (dospělí) během 3–7 dní.

Způsob aplikace

ISOZID 0,5 N se podává v infuzi. ISOZID 0,5 N, prášek pro infuzní roztok, se rozpustí v 10 ml vody pro injekci, vzniklý roztok isoniazidu má koncentraci 50 mg/ml isoniazidu/ml. Následně se potřebné množství roztoku isoniazidu [50 mg/ml] odpovídající požadované denní dávce přidá do 100–250 ml izotonického roztoku NaCl.

Infuzní roztok musí být připraven v aseptických podmínkách.

ISOZID 0,5 N je určen pouze k jednorázové aplikaci. Zbytky se musí zlikvidovat. Infuzní roztok před aplikací musí být vizuálně zkontrolován. Je možné použít jen čiré roztoky bez viditelných částic.

Denní dávka se podává intravenózně jednorázovým podáním. Infuze má trvat 1 hodinu.

ISOZID 0,5 N se v určitých případech aplikuje jako náhrada perorální lékové formy. Převod na perorální formu by měl být, co nejdříve.

Doba trvání aplikace

V rámci obecné standardní terapie tuberkulózy se isoniazid podává v první osmitýdenní fázi terapie (iniciální fáze) v kombinaci s dalšími antituberkulotiky (rifampicin, pyrazinamid a ethambutol), která je následována čtyřměsíční kontinuální fází, kdy se podávají isoniazid a rifampicin bez další kombinace.

Délka používání se v zásadě řídí podle v současnosti používaného terapeutického schématu, které odpovídá výsledkům testů na rezistenci a je Vaším lékařem zvoleno odpovídajícím způsobem.

Isoniazid se používá jako monoterapie v pouze pro chemoprophylaxi (preventivní terapie) a pro chemoprevenci (léčba latentně infikovaných vysoce rizikových pacientů).

Chemoprophylaxe (preventivní léčba) trvá 8–12 týdnů. Poté se má zopakovat dermální nebo krevní test. Pokud trvá negativita testů a Vy jste bez příznaků, měla by terapie isoniazidem být ukončena. Jsou-li výsledky testů pozitivní, musí terapie pokračovat jako chemoprevence (léčba latentně infikovaných vysoce rizikových pacientů) nadále pokračovat v celkové délce 9 měsíců.

Pokud jste použil(a) větší množství přípravku ISOZID 0,5 N, než jste měl(a):

Informujte ihned lékaře, který může provést případná nutná opatření.

Po akutním předávkování byly popsány následující příznaky:

Lehká otrava:

Poruchy řeči, poruchy hybností (ataxie) a polyneuritické reakce (brnění, svalový třes, závrať atd.).

Těžká otrava:

Záchvaty křečí (lokalizované nebo generalizované epileptiformní křeče), bezvědomí, metabolická acidóza (snížení pH krve na základě metabolické poruchy), zástava dechu

Pokud jste zapomněl, že máte dostat přípravek ISOZID 0,5 N:

Dostal-li jste nižší dávku přípravku ISOZID 0,5 N, rovněž informujte svého ošetřujícího lékaře.

Není vhodné podat dvojnásobnou dávku, pokud jste zapomněl přijít na předcházející dávku.

U nového zahájení léčby po delším přerušení, musí být dávky isoniazidu navyšovány postupně.

Pokud přestanete používat přípravek ISOZID 0,5 N

V léčbě tuberkulózy má mimořádnou důležitost přesně a spolehlivě dodržovat dávkování a předepsané podávání, aby nebyla ohrožena šance na uzdravení a nedošlo k recidivám.

Ty jsou vždy spojeny s omezenou možností léčby v důsledku narůstající ztráty účinnosti užívaných léčivých přípravků s poklesem citlivosti původců tuberkulózy (vznik rezistence), což má za následek nutnost nasadit hůře snášené a méně účinné léčivé přípravky, a také k více omezujícím zásahům do způsobu života. Máte-li další otázky k užívání tohoto léčivého přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechna léčiva, i tento léčivý přípravek může mít nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého pacienta.

Isoniazid působí nežádoucí účinky převážně v závislosti na věku a dávce. Vyskytují se častěji u pacientů se zpomaleným odbouráváním isoniazidu (tzv. pomalí acetylátoři). Jako nejčastější nežádoucí účinek léčby isoniazidem byla popsána změna v jaterních testech (vzestup aktivity transamináz), která zpravidla probíhá bez příznaků a při nadále pokračující terapii spontánně odeznívá. Ale může se objevit i zánět jater s klinickými příznaky, v těžkých případech i se smrtelným průběhem. Další časté nežádoucí účinky léčby isoniazidem postihují nervový systém a trávicí trakt.

V případě, že se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků, obraťte se, pokud možno co nejrychleji na svého lékaře:

- zánět slinivky břišní, který působí silné bolesti v břiše a v zádech (pankreatitida, četnost není známa)
- těžké rozsáhlé poškození kůže (odlupování pokožky a slizničních povrchů (toxická epidermální nekrolýza – TEN; může postihnout až 1 z 1000 pacientů))
- poléková reakce, která působí vyrážku, horečku, záněty vnitřních orgánů, krevní poruchy a systémová onemocnění (DRESS syndrom, může postihnout až 1 z 1000)
- další příznaky vztahující se k problémům s játry: žluté zbarvení kůže nebo očního bělma, tmavě zbarvená moč a světlá stolice, únava, slabost, nevolnost, nechutenství, nauzea, zvracení (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

Nežádoucí účinky se hodnotí na základě následujících údajů o četnosti:

Velmi časté: může postihnout více než 1 z 10 pacientů

Časté: může postihnout až 1 ze 10 pacientů

Méně časté: může postihnout až 1 ze 100 pacientů

Vzácné: může postihnout až 1 z 1 000 pacientů

Velmi vzácné: může postihnout až 1 z 10 000 pacientů

Není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Možné nežádoucí účinky:

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					
					Zvýšení počtu určitých typů bílých krvinek (eosinofilie), poruchy funkce kostní dřeně (útlum kostní dřeně) např. s poklesem určitých typů bílých krvinek (granulocytopenie, agranulocytóza), nedostatek krevních

					destiček (trombocytopenie), různé formy anémie (sideroachrestická, hemolytická a megaloblastická anémie, anémie z nedostatku pyridoxinu), nástup poruchy krevní srážlivosti se zvýšeným sklonem ke krvácení (hemoragická diatéza) způsobená záněty krevních cév (vaskulitida), imunologicky podmíněný nedostatek krevních destiček (imunitní trombocytopenie) a další poruchy krevní srážlivosti, snížení počtu všech krvinek (panmyelopatie, aplastická anémie)
Poruchy imunitního systému					
					Kožní vyrážka ^a (exantém), kožní symptomy podobné pelagře, exfoliativní dermatitis, závažné kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom), fotosensitivita, horečka, astma, bolesti svalů a kloubů, Quinckeho edém, anafylaktická reakce, anafylaktický šok, lupus erythematodes
Endokrinní poruchy					
					Většinou reverzibilní hyperfunkce kůry nadledvin (Cushingův syndrom) a předního laloku hypofýzy ^b , pokles hladiny cukru v krvi (hypoglykémie)
Psychiatrické poruchy					
					Psychické poruchy (podrážděnost, úzkost), poruchy koncentrace, deprese, psychózy (manická, katatonní nebo paranoidní)
Poruchy nervového systému					
	Onemocnění nervových zakončení (periferní polyneuropatie s abnormálními				Křeče, ospalost, letargie

	pocity), poruchy citlivosti, bolest hlavy, závratě				
Oční poruchy					
					Zánět zrakového nervu (neuritida optiku), dvojité vidění (diplopie), šilhání (strabismus)
Srdeční poruchy					
					Poruchy srdečního rytmu, kolísání krevního tlaku se závratěmi
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění					
					Syndrom akutní respirační tísně (ARDS)
Gastrointestinální poruchy					
	Gastrointestinální poruchy (průjem, zácpa, říhání, nadýmání, zvracení				Zánět slinivky (pankreatitida)
Poruchy jater žlučových cest					
Zvýšení jaterních enzymů (zvýšená aktivita transamináz)		Hepatitida (zánět jater)			Akutní zánět jater (hepatitida, v těžkých případech s možným úmrtím)
Poruchy kosterního svalstva, pojivové tkáně a kostí					
	Svalový třes				Revmatoidní symptomy (klouby a svaly), rozpad příčně přehované svaloviny (rhabdomyolýza)
Poruchy ledvin a močových cest					
					Zánět ledvin (glomerulonefritida) ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáně					
			Závažné rozsáhlé poškození kůže (toxická epidermální nekrolýza), poléková reakce s vyrážkou, horečkou, zánětem vnitřních orgánů, změnami		

			krevního obrazu a systémovými příznaky (DRESS syndrom)		
Cévní poruchy					
					Zánět cév (vaskulitida)

^a mj. akneiformní, zvláště u mladších pacientů

^b s poruchami menstruace u žen, resp. hormonálními poruchami (gonadotropní poruchy) / zvětšení prsních žláz (gynekomastie) u mužů

^c většinou reverzibilní

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

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

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ISOZID 0,5 N uchovávat

Tento přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Podmínky pro uchovávání:

Uchovávejte injekční lahvičky ve vnějším obalu, aby byl obsah chráněn před světlem.

Poznámka k době použitelnosti po přípravě:

Chemická a fyzikální stabilita připraveného přípravku k použití byla doložena po dobu 24 hodin při pokojové teplotě.

Není-li přípravek připravený k použití připraven za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, neměl by být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Nikdy nevyhazujte léčiva do odpadních vod (např. přes záchod nebo umyvadlo). Zeptejte se v lékárně, jak lék vyhodit, když jej již nepoužíváte. Pomáháte chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ISOZID 0,5 N obsahuje?

Léčivá látka je isoniazid.

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 g isoniazidu.

Jak přípravek ISOZID 0,5 N vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ISOZID 0,5 N je bílý prášek pro přípravu infuzního roztoku.

Balení po 10 injekčních lahvičkách.

Pro perorální léčbu jsou k dispozici tablety ISOZID 50 mg / 100 mg / 200 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tel.: +49 30 338427-0
e-mail: info.germany@esteve.com

Výrobce

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems

SW Pharma GmbH
Robert-Koch-Straße 1
66578 Schiffweiler

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v listopadu 2021.