

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 8715/2025-3/OLZP ze dne 30. května 2025.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoniazid 100 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 100 mg isoniazidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a hladkým povrchem na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Isoniazid je indikován v kombinaci s jinými antituberkulotiky k léčbě tuberkulózy způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis*, včetně režimů k léčbě rezistentní formy tuberkulózy.

Je rovněž indikován k použití jako monoterapie nebo v kombinaci s dalšími léčivy k prevenci tuberkulózy u rizikových osob.

Léčebné režimy se mají řídit nejnovějšími doporučeními WHO k léčbě, doplněnými o další doporučení národních autorit.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Léčebné režimy se mají řídit nejnovějšími doporučeními WHO k léčbě, doplněnými o další doporučení národních autorit.

Terapie tuberkulózy citlivé na léčbu

K léčbě se mají používat fixní kombinace, kdykoli je to možné. Pouze v případě, když takové přípravky nejsou dostupné nebo nejsou vhodné, lze jako součást kombinovaného režimu podávat monokomponentní tablety s obsahem 100 mg isoniazidu, jako je přípravek Isoniazid. Délka léčby a další souběžně podávané léky závisí na zvoleném režimu.

Obvyklá denní doporučená dávka isoniazidu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti u pacientů do 14 let (rozmezí 7 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně, přičemž horní hranice rozmezí platí pro mladší děti) a 4 až 6 mg/kg tělesné hmotnosti denně u starších dospívajících a dospělých.

U tuberkulózní meningitidy se mohou použít různé dávkovací režimy, jak je doporučeno v pokynech WHO.

Terapie tuberkulózy rezistentní na léčbu

Vysoké dávky isoniazidu lze zvážit jako součást kombinovaného režimu s jinými antituberkulotiky k terapii tuberkulózy rezistentní na léčbu.

Obvyklá doporučená dávka isoniazidu v těchto režimech je 10 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně u pacientů s tělesnou hmotností alespoň 46 kg. U těchto pacientů je doporučeno použít alternativní přípravek s vyššími dávkami isoniazidu, aby se předešlo nutnosti užívání nadměrného množství tablet. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 46 kg je obvyklá doporučená dávka 15 až 20 mg/kg. Dávka se užívá jednou denně takto:

Tělesná hmotnost pacienta	Denní dávka isoniazidu	Počet tablet přípravku Isoniazid 100 mg dispergovatelné tablety
3 až méně než 5 kg	50 mg	0,5
5 až méně než 7 kg	100 mg	1
7 až méně než 10 kg	150 mg	1,5
10 až méně než 16 kg	200 mg	2
16 až méně než 24 kg	300 mg	3 [†]
24 až méně než 36 kg	400 mg	4 [†]
36 až méně než 46 kg	450 mg	4,5 [†]

[†] Zvažte použití alternativních přípravků obsahujících více isoniazidu.

Prevence tuberkulózy

Monoterapie isoniazidem

Isoniazid může být v rámci prevence tuberkulózy podáván denně po dobu 6 nebo 9 měsíců. Dávky závisí na věku:

- 10 let a více: 5 mg/kg/den
- Méně než 10 let: 10 mg/kg/den (rozmezí 7–15 mg/kg)

Dětem mladším 10 let mohou být podávány následující denní dávky přípravku Isoniazid podle hmotnostních kategorií:

Tělesná hmotnost pacienta	Denní dávka isoniazidu	Počet tablet přípravku Isoniazid 100 mg dispergovatelné tablety
4 až méně než 8 kg	50 mg	0,5
8 až méně než 12 kg	100 mg	1
12 až méně než 16 kg	150 mg	1,5
16 až méně než 25 kg	200 mg	2
25 kg nebo více	300 mg	3*

*Může být upřednostněn přípravek s obsahem 300 mg isoniazidu, aby se snížil počet užívaných tablet.

Isoniazid s rifampicinem

Isoniazid může být také podáván ve stejných dávkách jako při monoterapii, spolu s denně podávaným rifampicinem, v tříměsíčním režimu k prevenci tuberkulózy:

Věk	Denní dávka isoniazidu	Souběžná denní dávka rifampicinu
10 let a více	5 mg/kg	10 mg/kg
Méně než 10 let	10 mg/kg/den (rozmezí 7–15 mg/kg)	15 mg/kg (rozmezí 10–20 mg/kg)

Přípravek Isoniazid lze podávat s rifampicinem, pokud je možné podávat odpovídající dávky a pokud není k dispozici vhodný přípravek s fixní kombinací.

Isoniazid s rifapentinem

Isoniazid lze podávat týdně nebo denně v kombinaci s rifapentinem, avšak u starších pacientů mají být používány spíše přípravky obsahující více isoniazidu než obsahuje přípravek Isoniazid. Vhodná dávka a dávkovací režim závisí na věku a tělesné hmotnosti. Pro přehled jsou dávky uvedeny níže.

Věk více než 14 let

U pacientů starších 14 let mají být upřednostňovány jiné přípravky s vyšším obsahem isoniazidu. Doporučená **týdenní dávka** je 900 mg isoniazidu spolu s 900 mg rifapentinu, užívaná jednou týdně po dobu 3 měsíců (12 dávek).

U pacientů ve věku 13 let a starších lze isoniazid podávat také v **denním režimu** s rifapentinem, avšak opět mají být upřednostňovány jiné přípravky s vyšším obsahem isoniazidu. Doporučená dávka je 300 mg isoniazidu spolu s 600 mg rifapentinu užívaných jednou denně po dobu 28 dnů.

Věk 2–14 let

U pacientů ve věku od 2 do 14 let má být následující **týdenní dávka** užívána po dobu 3 měsíců (12 dávek):

Tělesná hmotnost pacienta	Týdenní dávka isoniazidu	Počet tablet přípravku Isoniazid 100 mg dispergovatelné tablety	Souběžná týdenní dávka rifapentinu
10 až méně než 16 kg	300 mg	3*	300 mg
16 až méně než 24 kg	500 mg	5	450 mg
24 až 30 kg	600 mg	6*	600 mg
Více než 30 kg	700 mg	7	750 mg

*Může být upřednostněn přípravek s obsahem 300 mg isoniazidu, aby se snížil počet užívaných tablet.

Profylaxe pyridoxinem

Suplementace pyridoxinem výrazně snižuje riziko vzniku periferní neuropatie. Osoby s rizikem periferní neuropatie, jako jsou osoby s podvýživou, chronickou závislostí na alkoholu, infekcí HIV, selháním ledvin nebo diabetem mellitem, kojenci, dospívající nebo těhotné či kojící ženy, mají při užívání přípravků obsahujících isoniazid dostávat pyridoxin (vitamin B6). Profylakticky podávaný pyridoxin mají dostávat také ti, kteří jsou léčeni vysokými dávkami isoniazidu.

Dětem mladším 5 let nebo s tělesnou hmotností méně než 25 kg se má obvykle podávat 12,5 mg pyridoxinu denně. U dětí ve věku 5 let a více nebo s tělesnou hmotností více než 25 kg se doporučuje 25 mg pyridoxinu denně. Vyšší dávky (2–5 mg/kg/den) mohou být podávány, pokud se objeví známky periferní neuropatie.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se obecně nedoporučuje žádná úprava dávky. Pacienti však mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky toxicity isoniazidu, zejména na známky periferní neuropatie. U pomalých acetylátorů se závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr <25 ml/min) nebo u pacientů se známkami toxicity isoniazidu lze zvážit snížení dávky na dvě třetiny běžné denní dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika isoniazidu je u pacientů s poruchou funkce jater pozměněna. Proto mají být pacienti s poruchou funkce jater pečlivě sledováni s ohledem na známky toxicity isoniazidu (viz bod 4.4).

Způsob podání a vynechání dávky

Přípravek Isoniazid se podává perorálně a má se užívat nalačno (nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle).

Tablety mají být před podáním dávky dispergovány v pitné vodě. Podrobný návod naleznete v části „Pokyny pro užívání přípravku Isoniazid“ v bodě 6.6.

Je důležité, aby pacient léčivo užíval pravidelně dle předpisu. Vynechání dávek může zvýšit riziko vzniku rezistence na isoniazid a snížit jeho účinnost.

V případě vynechání dávky je třeba tuto dávku užít co nejdříve. Pokud však má být další plánovaná dávka podána do 6 hodin, je třeba zapomenutou dávku zcela vynechat.

4.3 Kontraindikace

Isoniazid je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutním onemocněním jater bez ohledu na etiologii,
- předchozím onemocněním jater vyvolaným isoniazidem nebo jinými léky,
- předchozími závažnými nežádoucími účinky spojenými s isoniazidem, jako je léková horečka, zimnice nebo artritida.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

Byla hlášena závažná a někdy fatální hepatitida spojená s isoniazidem, která je pravděpodobně způsobena metabolitem diacetylhydrazinem. Většina případů se objevuje během prvních 3 měsíců léčby, avšak hepatotoxicita se může objevit i po delší době léčby. Mezi pacienty zvláště ohrožené rozvojem hepatitidy patří např.:

- starší pacienti (hepatotoxicita je vzácná u osob mladších 20 let a nejčastější u osob starších 50 let),
- každodenní konzumenti alkoholu (pacientům je třeba důrazně doporučit, aby omezili konzumaci alkoholických nápojů, viz bod 4.5),
- pacienti s aktivním chronickým onemocněním jater (přípravek Isoniazid je kontraindikován u pacientů s akutním onemocněním jater v anamnéze, viz bod 4.3),
- osoby s injekčním zneužíváním drog v anamnéze.

Pečlivé sledování se doporučuje také u pacientů s podvýživou nebo HIV infekcí, u pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalí acetylátoři (viz bod 5.2), a u pacientů léčených potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky (viz také bod 4.5).

Výskyt závažné hepatotoxicity lze minimalizovat pečlivým sledováním jaterních funkcí a kontrolou příznaků v měsíčních intervalech. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili známky nebo příznaky odpovídající poškození jater nebo jiným nežádoucím účinkům. Ty zahrnují: nevysvětlitelnou anorexii, nauzeu, zvracení, tmavou moč, ikterus, vyrážku, perzistující parestezii rukou a nohou, perzistující únavu, slabost po dobu delší než 3 po sobě jdoucí dny a citlivost břicha, zejména v pravém horním kvadrantu. V případě výskytu těchto příznaků nebo pokud jsou detekovány známky naznačující poškození jater, je nutné okamžitě přerušit užívání isoniazidu. Pokračování v užívání přípravku Isoniazid může v těchto případech způsobit závažnější formu poškození jater.

Kromě měsíčních kontrol příznaků mají být před zahájením léčby isoniazidem, a poté pravidelně v průběhu léčby, měřeny hodnoty jaterních enzymů (zejména AST a ALT). Hodnoty jaterních enzymů jsou během léčby isoniazidem často zvýšené. Tyto účinky na jaterní funkce jsou obvykle mírné až středně závažné a většinou se spontánně normalizují do 3 měsíců, a to i při pokračující léčbě. Pokud však koncentrace jaterních enzymů překročí 3 až 5násobek horní hranice normy, je třeba důrazně zvážit přerušení podávání přípravku Isoniazid.

Periferní neuropatie

Nejčastějším toxickým účinkem isoniazidu je periferní neuropatie (viz bod 4.8). Frekvence výskytu závisí na dávce a na predispozičních stavech, jako je podvýživa, chronická závislost na alkoholu, infekce HIV, selhání ledvin nebo diabetes mellitus, kojenecký věk, dospívání, těhotenství nebo kojení. U pacientů s preexistující neuropatií nebo se stavy, které k ní mohou predisponovat, má proto být přípravek Isoniazid používán za pečlivého sledování a v takových případech se doporučuje současné podávání pyridoxinu (viz bod 4.2).

Další neurologické stavy

Přípravek Isoniazid má být používán s opatrností u pacientů se záchvatovými onemocněními nebo s

psychózou v anamnéze.

Zkřížená citlivost

Pacienti hypersenzitivní na ethionamid, pyrazinamid, niacin (kyselinu nikotinovou) nebo jiné chemicky příbuzné léky mohou být hypersenzitivní i na isoniazid.

Diabetes mellitus

Pacienti s diabetem mají být pečlivě sledováni, protože isoniazid může ovlivnit regulaci hladiny glukosy v krvi. Tyto osoby mohou být také více ohroženy periferní neuropatií, viz výše.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin, zejména ti, kteří jsou pomalí acetylátoři (viz body 4.2 a 5.2), mohou být vystaveni zvýšenému riziku nežádoucích účinků isoniazidu, jako je periferní neuropatie, a mají být odpovídajícím způsobem sledováni. Stejně jako u ostatních pacientů má být podávána odpovídající suplementace pyridoxinem (viz výše), aby se předešlo neurotoxicitě.

Rezistence

Isoniazid musí být vždy užíván v kombinaci s odpovídajícími dávkami jiných antituberkulotik. Používání isoniazidu samostatně vede k rychlému rozvoji rezistentních kmenů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je isoniazid podáván pacientům, kteří jej inaktivují pomalu, nebo pacientům, kteří současně dostávají kyselinu aminosalicylovou, může dojít ke zvýšení koncentrací ve tkáních a je pravděpodobnější, že se objeví nežádoucí účinky. U pacientů, kteří dostávají rifampicin a isoniazid, může být zvýšené riziko poškození jater, ale hodnoty jaterních enzymů jsou zvýšeny pouze přechodně.

Isoniazid inhibuje CYP2C19 a CYP3A4 *in vitro*. Může tedy zvyšovat expozici léčivům, která se eliminují převážně některou z těchto cest. Následující seznam interakcí nemá být považován za vyčerpávající, je však reprezentativní pro třídy léčivých přípravků, u kterých je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Hepatotoxické léky: kromě specifických interakcí uvedených níže může současné užívání isoniazidu s jinými hepatotoxickými léky zvýšit hepatotoxicitu a je třeba se mu vyhnout.

Neurotoxické léky: kromě níže uvedených interakcí může současné užívání isoniazidu s jinými neurotoxickými léky vést k aditivní neurotoxicitě a je třeba se mu vyhnout.

Léčiva dle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podávání
INFEKCE		
<i>Antiretrovirotika</i>		
Stavudin	Při použití isoniazidu u pacientů užívajících stavudin (d4T) může být zvýšené riziko distální senzorické neuropatie.	Úprava dávky není nutná.
Zalcitabin	Bylo zjištěno, že clearance isoniazidu se při podávání zalcitabinu HIV pozitivním pacientům zdvojnásobila.	Současné používání isoniazidu a zalcitabinu má být monitorováno, aby byla zajištěna účinnost isoniazidu.
<i>Antivirotika v léčbě hepatitidy C</i>		

Daklatasvir Elbasvir/grazoprevir Glekaprevir/pibrentasvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s nebo bez dasabuviru) Simeprevir Sofosbuvir (s nebo bez velpatasviru, s nebo bez voxilapreviru)	Současné podávání nebylo studováno. Závažná a někdy fatální hepatitida spojená s isoniazidem se může rozvinout i po mnoha měsících léčby.	Pacienti s aktivním chronickým onemocněním jater mají být pečlivě sledováni.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin Primidon	Isoniazid snižuje zdánlivou clearance těchto léčivých přípravků, a proto zvyšuje expozici léku. Hepatotoxicita se může zvýšit po současném užívání s karbamazepinem nebo fenytoinem. Bylo hlášeno, že isoniazid způsobuje výrazné zvýšení koncentrací karbamazepinu v séru a příznaky toxicity karbamazepinu při dávkách isoniazidu 200 mg denně nebo vyšších.	Současné podávání s přípravkem Isoniazid je třeba provádět s opatrností. Koncentrace antikonvulziv v plazmě mají být stanoveny před zahájením léčby isoniazidem a po jejím ukončení; pacient má být pečlivě sledován, zda se u něj neprojeví známky a příznaky toxicity, a dávka antikonvulziv má být odpovídajícím způsobem upravena. U karbamazepinu bylo hlášeno, že snížení dávky o jednu polovinu až jednu třetinu je efektivní.
Fenobarbital	Současné používání s isoniazidem může zvýšit hepatotoxicitu.	Současné podávání přípravku Isoniazid a fenobarbitalu má být prováděno s opatrností.
KARDIOVASKULÁRNÍ LÉČIVA		
Warfarin	Isoniazid může inhibovat jaterní metabolismus warfarinu.	Pečlivě monitorujte a podle potřeby upravte dávku warfarinu.
GASTROINTESTINÁLNÍ LÉČIVA		
Antacida	Absorpci isoniazidu snižují antacida.	Antacida se nemají podávat společně s přípravkem Isoniazid.
OPIOIDY A ANESTETIKA		
Enfluran	Isoniazid může zvyšovat tvorbu potenciálně nefrotoxického anorganického fluoridového metabolitu enfluranu.	Je třeba vyhnout se současnému podávání přípravku Isoniazid s enfluranem.

Alfentanil	Isoniazid může snížit plazmatickou clearance a prodloužit dobu účinku alfentanilu.	Dávku alfentanilu může být nutné odpovídajícím způsobem upravit.
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepiny, např.</i> Diazepam Midazolam Triazolam Flurazepam Chlorzoxazon	Isoniazid může snižovat jaterní metabolismus benzodiazepinů, což vede ke zvýšení koncentrací benzodiazepinů v plazmě.	Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neprojeví známky toxicity benzodiazepinů, a dávka benzodiazepinu má být odpovídajícím způsobem upravena.
OSTATNÍ		
Disulfiram	Současné používání disulfiramu spolu s isoniazidem může vést ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků na centrální nervový systém.	Během léčby přípravkem Isoniazid může být nutné snížit dávku nebo přerušit podávání disulfiramu.
<i>Kortikosteroidy, např.</i> Prednisolon	V jedné studii snížilo současné používání s isoniazidem expozici isoniazidu o 22–30 %.	U rychlých acetylátorů může být nutná úprava dávkování isoniazidu.
Levodopa	Isoniazid může snižovat terapeutické účinky levodopy.	
Prokainamid	Současné používání s prokainamidem může zvýšit koncentrace isoniazidu v plazmě.	Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska toxicity isoniazidu.
Theofylin	Současné používání s isoniazidem může snížit metabolismus theofylinu, a tím zvýšit jeho hladiny v plazmě.	Je třeba sledovat hladiny theofylinu v plazmě a podle potřeby upravit dávku.

Interakce s potravinami a nápoji

Alkohol: současná každodenní konzumace alkoholu může vést ke zvýšené incidenci hepatotoxicity vyvolané isoniazidem. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska známek hepatotoxicity a má jim být důrazně doporučeno, aby omezili konzumaci alkoholu (viz bod 4.4).

Sýr a ryby (potraviny bohaté na histamin nebo tyramin): současná konzumace těchto potravin s isoniazidem může vést k inhibici mono-/diaminooxidáz isoniazidem, což interferuje s metabolismem histaminu a tyraminu. Klinicky to může mít za následek erytém nebo svědění kůže, pocit horka, zrychlený tep nebo palpitace, pocení, zimnici nebo pocit studené lepkavé vlhkosti, bolest hlavy nebo závratě.

Interakce s laboratorními testy

Isoniazid může způsobit falešně pozitivní odpověď na glukózové testy se síranem měďnatým; enzymatické glukózové testy nejsou ovlivněny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Isoniazid prochází placentou. Proto má být isoniazid používán u těhotných žen nebo u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. Má se za to, že neléčená tuberkulóza představuje pro těhotnou ženu a její plod mnohem větší nebezpečí než léčba onemocnění. Doporučuje se suplementace pyridoxinem.

Kojení

Isoniazid se vylučuje do mateřského mléka. U kojených dětí, jejichž matky užívají isoniazid, existuje teoretické riziko křečí a neuropatie (spojené s nedostatkem vitamínu B₆). U nich proto mají být sledovány časné známky těchto účinků a má se zvážit profylaktická léčba matky i dítěte pyridoxinem. Koncentrace v mateřském mléce jsou však natolik nízké, že se na kojení nelze spoléhat jako na adekvátní profylaxi nebo léčbu tuberkulózy kojených dětí.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích isoniazidu na fertilitu mužů nebo žen. Studie na potkanech s isoniazidem prokázaly mírné snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na profil nežádoucích účinků isoniazidu, zejména na možnost výskytu příznaků neurotoxicity, a mají být poučeni, že pokud se u nich tyto příznaky vyskytnou, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení a obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky isoniazidu jsou periferní a centrální neurotoxické účinky a hepatotoxicita. Byla hlášena závažná a někdy fatální hepatitida způsobená léčbou isoniazidem. Většina případů se vyskytla během prvních 3 měsíců léčby, avšak hepatotoxicita se může vyvinout i po delší době léčby.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Nejsou založeny na dostatečně velkých randomizovaných kontrolovaných studiích, ale na publikovaných literárních datech, která vznikla převážně během používání po uvedení na trh. Proto často nelze uvést údaje o frekvenci.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy nervového systému

<i>Velmi časté</i>	periferní neuropatie, které obvykle předchází parestezie nohou a rukou. Frekvence závisí na dávce a na predispozičních stavech, jako je podvýživa, alkoholismus nebo diabetes mellitus. Byla hlášena až u 3,5–17 % pacientů léčených isoniazidem. Současné podávání pyridoxinu toto riziko do značné míry snižuje (viz body 4.2 a 4.4).
<i>Méně časté</i>	záchvaty křečí, toxická encefalopatie
<i>Není známo</i>	polyneuritida, projevující se jako svalová slabost, ztráta šlachových reflexů Hyperreflexie může problémem při dávkách 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Psychiatrické poruchy

Méně časté poruchy paměti, toxická psychóza

Není známo zvýšená nálada, psychotická porucha
Ačkoli isoniazid obvykle působí zvýšení nálady, hlášeny byly také duševní poruchy od drobných změn osobnosti až po závažné duševní poruchy; ty obvykle ustupují po vysazení léku.

Gastrointestinální poruchy

Není známo nauzea, zvracení, anorexie, sucho v ústech, horní dyspeptický syndrom, zácpa, akutní pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté přechodné zvýšení hodnot aminotransferáz v séru

Méně časté hepatitida

Není známo akutní selhání jater, poškození jater, ikterus
Riziko těchto nežádoucích účinků se zvyšuje s věkem, zejména po 35. roce; při vzniku nekrózy se může jednat o závažný a někdy i fatální stav.

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo dysurie

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo hyperglykemie, metabolická acidóza, pelagra, deficit pyridoxinu, deficit kyseliny nikotinové

Deficit kyseliny nikotinové může souviset s isoniazidem vyvolaným deficitem pyridoxinu, který ovlivňuje přeměnu tryptofanu na kyselinu nikotinovou.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo pyrexie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo pneumonitida (alergická), intersticiální plicní procesy

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo anémie (hemolytická, sideroblastická nebo aplastická), trombocytopenie, leukopenie (alergická), neutropenie s eozinofilií, agranulocytóza, lymfadenopatie

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Není známo erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, pemfigus, vyrážka, akné

Poruchy imunitního systému

Není známo anafylaktické reakce

Poruchy svalové a kosterní soustavy

Není známo artritida, systémový lupus erythematosus, lupus-like syndrom, revmatický syndrom

Poruchy oka

Méně časté atrofie nebo neuritida n. optici

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo hluchota, tinitus, vertigo

Hlášeny u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo gynekomastie

Cévní poruchy

Není známo vaskulitida

Vyšetření

Není známo antinukleární protilátky

Různé

Mezi příznaky z vysazení, které se mohou objevit po ukončení léčby, patří bolest hlavy, insomnie, nadměrné snění, podrážděnost a nervozita.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Anorexie, nauzea, zvracení, gastrointestinální poruchy, horečka, bolest hlavy, závrať, setřelá artikulace, halucinace nebo poruchy zraku se objevují do 30 minut až 3 hodin po požití. Byl hlášen periorbitální myoklonus, tinitus, tremor, hyperreflexie, tachykardie, arytmie a rhabdomyolýza. Při výrazném předávkování isoniazidem (≥ 80 mg/kg tělesné hmotnosti) lze očekávat respirační tíseň a depresi CNS, rychle progredující ze stuporu do hlubokého kómatu, spolu se závažnými nezvladatelnými záchvaty. Typickými laboratorními nálezy jsou těžká metabolická acidóza, acetonurie a hyperglykemie. Toxicita je potencována alkoholem. Letální dávky se pohybují mezi 80 a 150 mg/kg.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba je převážně symptomatická. Krátce po požití a za předpokladu, že pacient nemá záchvaty křečí, lze zvážit výplach žaludku a podání aktivního uhlí.

V případě záchvatů křečí a metabolické acidózy se podává pyridoxin intravenózně v dávce 1 g na 1 g isoniazidu; pokud není známa dávka isoniazidu, podává se 5 g pyridoxinu. V případě nepřítomnosti záchvatů se k profylaxi podávají 2 až 3 g pyridoxinu intravenózně. Pyridoxin je třeba ředit, aby se snížilo podráždění cév, a podává se po dobu 30 minut infuzní nebo injekční pumpou. V případě potřeby se dávka opakuje.

Diazepam potencuje účinek pyridoxinu. Vysokou dávku diazepamu lze také vyzkoušet k potlačení záchvatů, pokud není k dispozici pyridoxin. V závažných případech má být zahájena řízená ventilace.

Je třeba upravit metabolickou acidózu a poruchu elektrolytové rovnováhy a zajistit dobrou diurézu. V případě extrémně závažné intoxikace byla použita hemodialýza nebo hemoperfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, hydrazidy. ATC kód: J04AC01

Mechanismus účinku

Isoniazid je vysoce účinný proti bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Na aktivně se dělící tuberkulózní mikroorganismy působí baktericidně *in vitro* i *in vivo*. Jeho primární účinek spočívá v inhibici syntézy mykolových kyselin s dlouhým řetězcem, které jsou jedinečnými složkami buněčné stěny mykobakterií. Rezistence na isoniazid vzniká rychle, pokud je při léčbě klinických onemocnění způsobených mykobakteriemi používán samostatně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpční charakteristiky přípravku Isoniazid byly stanoveny po podání zdravým dobrovolníkům nalačno takto:

Farmakokinetika isoniazidu

Farmakokinetické parametry	Průměrná hodnota ± směrodatná odchylka
Maximální koncentrace ($C_{\max}$)	2650 ± 1037 ng/ml (2436)
Plocha pod křivkou ($AUC_{0-\infty}$), ukazatel míry absorpce	8775 ± 4395 ng·h/ml
Doba k dosažení maximální koncentrace ($t_{\max}$)	0,62 ± 0,51 h

Farmakokinetika isoniazidu

Absorpce	
Absorpce	Po perorálním podání se isoniazid rychle absorbuje; maximálních koncentrací v séru je dosaženo po 1–2 hodinách.
Perorální biologická dostupnost	≥ 80 %
Vliv potravy	Pokud je isoniazid podáván s jídlem, dochází ke snížení rychlosti a rozsahu absorpce.
Distribuce	
Distribuční objem (průměr)	0,57 až 0,76 l/kg
Vazba na plazmatické bílkoviny	Velmi nízká (0–10 %)
Distribuce v tkáních	Snadno difunduje do všech tkání a tělních tekutin včetně mozkomíšního moku. Isoniazid je zadržován v kůži a v infikované tkáni; prochází placentou a vylučuje se do mléka kojících matek.
Metabolismus	
	Rozsáhlý metabolismus ve slizničních buňkách tenkého střeva a v játrech. Isoniazid je nejprve inaktivován acetylací. Následně je acetylisoniazid hydrolyzován. Acetylase isoniazidu závisí na geneticky podmíněné rychlosti metabolismu jednotlivých pacientů, kteří jsou označováni jako rychlí nebo pomalí

	acetylátory (to je způsobeno genetickým polymorfismem metabolizujícího enzymu N-acetyltransferázy). V různých etnických skupinách se vyskytují různé podíly fenotypů acetylátorů. Fenotyp acetylátora je hlavním faktorem určujícím expozici isoniazidu při dané dávce. Při doporučených dávkách je expozice u rychlých acetylátorů přibližně poloviční než u pomalých acetylátorů.
Eliminace	
Eliminační poločas	U rychlých acetylátorů přibližně 1,2 hodiny a u pomalých acetylátorů přibližně 3,5 hodiny.
Exkrece	Až 95 % požitého isoniazidu se během 24 hodin vyloučí močí, především ve formě neaktivních metabolitů. Méně než 10 % dávky se vylučuje stolicí. Hlavními produkty vylučovanými močí jsou N-acetylisoniazid a kyselina isonikotinová.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Léčba březích samic potkanů isoniazidem ve vysokých dávkách vedla ke snížení velikosti vrhu a snížení postnatálního růstu, vývoje a kognitivních schopností potomků. U léčených samců potkanů byla pozorována porucha spermatogeneze.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Povidon
Sodná sůl sacharinu
Krospovidon
Magnesium-stearát
Malinové aroma

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-Al strip. Jeden strip obsahuje 10 tablet. Krabička obsahuje 10 nebo 20 stripů. Velikost balení: 10 x

10 a 20 x 10 tablet.

Al-Al strip. Jeden strip obsahuje 28 tablet. Krabička obsahuje 3 nebo 24 stripů. Velikost balení: 3 x 28 a 24 x 28 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny k užívání přípravku Isoniazid

Jedna tableta má být před podáním dispergována v minimálně 10 ml vody; maximální objem vody doporučený k dispergování dávky je 50 ml.

- 1) Příslušné množství pitné vody se má nalít do čistého šálku a poté se má přidat příslušný počet tablet.
- 2) Šálkem je třeba jemně kroužit, dokud nejsou tablety dispergovány, a celá směs má být ihned podána/užita.
- 3) Šálek má být vypláchnut dalšími 10 ml vody, kterou má pacient vypít, aby se zajistilo, že bude užita celá dávka.

7. DODAVATEL

Macleods Pharmaceuticals Limited
304, Atlanta Arcade
Marol Church Road
Andheri (East)
Mumbai – 400 059, Indie
Tel: + 91 022 66 76 28 00
Fax: + 91 022 2821 65 99
Email: vijay@macleodspharma.com
sjadhav@macleodspharma.com
exports@macleodspharma.com

8. REFERENČNÍ ČÍSLO WHO (program pre-kvalifikace WHO)

TB359

9. DATUM PRE-KVALIFIKACE

2. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Leden 2023