

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISOZID 0,5 N, prášek k přípravě infuzního roztoku

Účinná látka: Isoniazid

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 lahvička s perforačním uzávěrem obsahuje 0,5 g Isoniazidu.

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k přípravě infuzního roztoku

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Oblasti použití

ISOZID 0,5 N je používán u dospělých, dospívajících a dětí.

K chemoterapii všech forem a stádií tuberkulózy s citlivostí na Isoniazid, vždy k užití v kombinaci s jiným chemoterapeutikem, účinným proti Mycobacterium tuberculosis.

K chemoprophylaxi tuberkulózy u neinfikovaných tuberkulin negativních exponovaných osob.

K chemoprevenci tuberkulózy u ohrožených pacientů při zjištěné tuberkulin konverzi nebo při tuberkulin pozitivitě bez klinických projevů nebo jiných pro tuberkulózu specifických nálezů.

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

Indikace:

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

Podávání by mělo být převedeno na perorální, jakmile je to možné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro léčbu tuberkulózy Isoniazidem platí následující dávkování vztahované na tělesnou hmotnost, k podání jedenkrát denně:

Dospělí a dospívající (tělesná hmotnost > 30 kg):

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

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

10 (10–15) mg/kg, 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

Tělesná hmotnost (kg)	Doporučená dávka (1x denně)
> 15 až ≤ 20	200 mg
> 20 až ≤ 25	250 mg
> 25 až ≤ 30	300 mg

Děti mladší 3 měsíců:

Vzhledem k nedostatečným údajům o účinné látce Isoniazid nelze doporučit doporučené dávkování u dětí mladší 3 měsíců. V klinické praxi se často používají dávky 10 – 15 mg/kg t.h./den.

Každý případ dětské tuberkulózy by měl být léčen v úzké koordinaci se zkušenými odborníky specializovaných středisek.

Intermitentní léčba tuberkulózy:

Doporučuje se podávat léky 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 měla být podávána 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 3× týdně

Neměla by být překročena maximální denní dávka 900 mg.

Chemoprophylaxe a chemoprevence tuberkulózy:

Chemoprophylaxe (po vyloučení onemocnění tuberkulózou) by měl být zahájena u všech dětí do pěti let bezprostředně po kontaktu s infekčním pacientem trpícím tuberkulózou. U starších dětí a dospělých by měla být zvážena profylaktická chemoterapie 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 t.h., max. 300 mg Isoniazidu denně

Děti ≤ 30 kg:

10 (10–15) mg/kg t.h., 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:

Pokud je funkce ledvin snížena (GFR > 15 ml/min) může být isoniazid podáván v nezměněné dávce a intervalu dávky, pokud je funkce jater normální. I při GFR < 15 ml / min je doporučena normální dávka 300 mg / den, která také odpovídá maximální denní dávce, obecně dobře tolerována. Renální nedostatečnost u pomalých acetylátorů může vést k prodlouženému plazmatickému poločasu isoniazidu, protože vylučování ledvinami a rozpad v játrech jsou zpožděny. Proto se doporučuje sledovat hladiny isoniazidu v séru. Minimální hladina v séru by měla 24 hodin po poslední dávce, tj. před další dávkou, klesnout pod 1mg/l. Isoniazid by měl být podáván po dialýze. Isoniazid je mírně odstraněn 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 však zvýšené riziko poškození jater. Proto je v prvních měsících nutná kontrola odpovídajících 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 sérové transaminázy 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 50 mg/den isoniazidu, během 3–7 dnů se dávka zvyšuje na 200-300 mg/den (dospělí).

Způsob podání:

ISOZID 0,5 N se podává jako infuze. ISOZID 0,5 N, prášek pro infuzní roztok, se rozpustí v 10 ml vody k přípravě injekce (aqua pro injectione), 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 uvedené 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. Používejte pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Denní dávka se podává intravenózně v jedné dávce. Délka podání 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 dojít k převedení na perorální podávání. Isoniazid patří mezi léky první volby tuberkulózy. Vzhledem k výrazné tendenci k rozvoji rezistence by měl být isoniazid k léčbě tuberkulózy používán 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 je vybráno 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 probíhá po 8 až 12 týdnech. Poté by měl být znovu proveden IGRA test (quantiferON) nebo tuberkulinový test. Pokud testy zůstanou negativní a pacient nemá příznaky, měla by být léčba isoniazidem zastavena. 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 přerušování léčby nebo úprava léčby, musí být v jednotlivých případech odpovídajícím způsobem posouzeny (viz bod 4.5).

Během užívání isoniazidu by pacienti neměli konzumovat 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 by měli 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 známkách hepatotoxicity nebo pankreatické toxicity (pocit slabosti, ztráta chuti k jídlu, nevolnost nebo zvracení) nebo o jiných vedlejších účincích (viz bod 4.8). Kromě toho by pacienti měli 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 okamžitě a trvale zastaveno.

Během léčby isoniazidem by měly být pravidelně kontrolovány 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, zvýší se koncentrace bilirubinu a objeví se odpovídající klinické příznaky, měl by být isoniazid okamžitě vysazen, protože u isoniazidu byla pozorována závažná hepatitida s hlášenými úmrtími.

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

Vitámín B6

Isoniazid zasahuje do metabolismu vitamínu B6 v těle. Pyridoxin by měl být podáván k terapii a profylaxi nedostatku vitamínu B6 zejména u pacientů, kteří mají nebo se očekává, že budou mít nedostatek vitamínu B6 nebo u kterých je zvýšené riziko výskytu isoniazidové neuropatie a u dětí, těhotných žena kojících matek.

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

Vzhledem k vlastnostem isoniazidu, které inhibují CYP450, může použití 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 léků podávaných současně, zejména těch s úzkým terapeutickým indexem – v závislosti na vlivu isoniazidu na jejich metabolismus.

Vitámín D

Při léčbě isoniazidem může dojít ke snížení hladiny vitamínu D v séru. Je třeba zvážit podávání profylaktického vitamínu D v obvyklé dávce. V této souvislosti jsou vyžadovány 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 by proto měly být podávány pouze za přísného posouzení rizika a přínosu.

Antiepileptika

Isoniazid může zvýšit toxicitu antikonvulziv. Z tohoto důvodu může být nutné snížit dávku antiepileptik, pokud jsou současně podávány isoniazid a antiepileptika. Sérové hladiny antiepileptik, zejména fenytoinu a karbamazepinu, by měly být sledovány.

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 v rozkladu některých léků.

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

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

V případě potřeby může být nutné upravit dávku souběžné medikace. Zejména po ukončení 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, současní známí a klinicky relevantní interakční partneři isoniazidu a jejich interakční mechanismy uvedeny v tabulce.

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

V sloupci 2 jsou popsány vzájemné účinky účinných látek.

▲ vzestup

▼ pokles

AUC: plocha pod křivkou

Sloupec 3 uvádí klinické důsledky.

Viz. tabulka

Skupina účinných látek/ účinná látka	Interakce	Klinické důsledky
Alpha-1-Antagonisté		

<u>Alfuzosin</u>	Plasmatická hladina alfuzosinu ▲	Monitorování hemodynamiky na počátku terapie
Inhibitory alkoholdehydrogenázy		
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
Analgetika		
Kyselina acetylsalicylová – <u>Isoniazid</u>	Účinky isoniazidu mohou být sníženy	Současné použití se nedoporučuje
<u>Opioidy</u> (jako morfin, fentanyl, buprenorphin, metadon, kodein)	Metabolismus opioidů je isoniazidem zpomalen	Důkladné sledování, v případě potřeby úprava dávků 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 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
Antiaistmatika		
<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
Antibiotika		
Cycloserin/Terizidon	Zvýšené toxické působení cykloserinu / terizidonu na CNS	Měla by být věnována pozornost vedlejším účinkům na CNS, v případě potřeby úprava dávky
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 ethionamidu/protionamid na CNS	Měla by být věnována pozornost vedlejším účinkům na CNS
Anticholinergika		
<u>Atropin</u>	Zvýšená toxicita atropinu	Současné použití se nedoporučuje
<u>Darifenacin</u>	Degradace darifenacinu může být isoniazidem zpomalen	Může být zvýšen účinek darifenacinu, v případě potřeby nutná úprava dávky

Pokračování tabulky na straně 5

Skupina účinných látek/ účinná látka	Interakce	Klinické důsledky
Antidepresiva		
<u>Citalopram</u>	Degradace citalopramu může být isoniazidem zpomalen	Kardiotoxicita, v případě potřeby nutná úprava dávky citalopramu, před zahájením terapie úprava hypomagnezémie nebo hypokalémie, poté pravidelná monitorace

Antidiabetika		
<u>Inzulin a deriváty inhibitorů α-glukosidázy</u> , <u>Sulfonylurey</u> , <u>biguanidy</u> , <u>glinidy</u> , <u>inkretinmimetika</u> , <u>DPP4-inhibitory</u>	Účinek antidiabetik může být ovlivněn	Monitorace glykémie, možný zesílený nebo zeslabený účinek antidiabetik, v případě potřeby nutná úprava dávky
Antiepileptika		
<u>Karbamazepin</u>	Metabolismus karbamazepinu je isoniazidem zpomalen, hepatotoxicita isoniazidu může být karbamazepinem zesílena	Je nutná klinická monitorace, nutné stanovení hladiny karbamazepinu a monitorace jaterních funkcí, v případě potřeby je nutná úprava dávky karbamazepinu
<u>Phenytoin</u>	Metabolismus phenytoinu je isoniazidem zpomalen	Pečlivá monitorace Enge Überwachung, stanovení plasmatické hladiny phenytoinu případně úprava dávky phenytoinu, kontrola hladiny phenytoinu po ukončení podávání isoniazidu
<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 terapie, případně nutná úprava dávky kyseliny valproové
Antikoagulancia		
<u>Warfarin a ostatní kumariny</u>	Metabolismus je isoniazidem zpomalen, sklon ke krvácivosti ▲	Během terapie: důkladná kontrola hodnot Quick nebo INR, zejména po vysazení isoniazidu, v případě potřeby nutná úprava dávky warfarinu a ostatních kumarinů
Antiparkinsonika		
<u>Levodopa</u>	AUC levodopy ▼, levodopa a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropathie	Ztráta účinnosti levodopy, motorický neklid, třes, možné obecné zhoršení parkinsonských symptomů, při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
Antiprotozoika		
<u>Chloroquin</u>	Chloroquin a isoniazid zvyšují riziko periferní neuropatie	Nutná pečlivá monitorace, při známkách periferní neuropatie je nutné léčbu přerušit
<u>Halofantrin</u>	Metabolismus halofantrinu isoniazidem ▼, plasmatická hladina halofantrinu ▲	Kardiální vedlejší účinky ▲, nutné EKG před, během a po ukončení terapie, nutné důkladné sledování
Beta-blokátory		
Propranolol – <u>Isoniazid</u>	Plasmatická clearance isoniazidu může být propranololem snížena	Může dojít k mírnému zvýšení plasmatické hladiny isoniazidu, klinický význam je pravděpodobně malý
Antagonisté chemokin -5 receptoru		
<u>Maraviroc</u>	Isoniazid může zvýšit plasmatickou koncentraci maravirocu	V případě potřeby úprava dávky Maravirocu
Glukokortikoidy		
<u>Budesonid</u>	Plasmatická koncentrace budesonidu může být isoniazidem zvýšena	Při dlouhodobé terapii možné zesílení účinku budesonidu
Prednisolon – <u>Isoniazid</u>	Plasmatická hladina isoniazidu může být prednisolonem snížena	Účinnost isoniazidu může být snížena, v případě nutnosti úprava dávky
5-HT₃-Antagonisté		
<u>Alosetron</u>	Plasmatická hladina alosetronu ▲	Současné užívání se nedoporučuje

Skupina účinných látek/ účinná látka	Interakce	Klinické důsledky
Imunomodulátory		
<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 5x vyšší než norma, je doporučeno snížení dávky interferonu beta-1a, při normalizaci ALT je možné znovu dávku zvýšit
Imunosupresiva		
<u>Ciclosporin</u>	Možné ovlivnění plasmatické hladiny ciclosporinu isoniazidem	Monitorace plasmatické hladiny, v případě nutnosti úprava dávky ciclosporinu
Leflunomid/Teriflunomid	Zvýšené riziko hepatotoxicity působením Leflunomidu/Teriflunomidu a Isoniazidu	Zvýšené riziko hepatotoxicity, mělo by dojít ke kontrole jaterních enzymů a bilirubinu před začátkem terapie Leflunomidem/Teriflunomidem a dále alespoň 1x 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 metabolitu leflunomidu cholestyraminem nebo aktivním uhlím, týdenní kontroly, popřípadě zopakovat eliminaci.
Thalidomid	Isoniazid a Thalidomid zvyšují riziko periferní neuropatie	Monitorování po dobu prvních 3 měsíců, elektrofyziologické testy před začátkem a po 6 měsících léčby, případně přerušení léčby při známkách neuropatie
Hypolipidemika		
Fluvastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin	Riziko periferní neuropatie je isoniazid a Fluvastatinem, Simvastatinem, Pravastatinem und Atorvastatinem zvýšeno	Při známkách periferní neuropatie přerušení podávání
Inhibitory MAO		
<u>Tranlylcypromin</u> <u>Moclobemid</u>	Metabolismus tranlylcyprominu a moclobemidu je isoniazidem zpomalen (klin. relevantní pouze u pomalých acetylátorů)	Možné zesílení účinku tranlylcyprominu a moclobemidu u pomalých acetylátorů, monitorace
Myorelaxancia		
<u>Tizanidin</u>	Metabolismus tizanidinu může být isoniazidem zpomalen, plasmatická hladina tizanidinu ▲	Současné užívání není doporučeno, kardiotoxicita a CNS-toxicita ▲, zesílení účinku tizanidinu
<u>Chlorzoxazon</u>	Clearance ▼ Plasmatická hladina ▲ a AUC (o 125 %) Chlorzoxazonu ▲	Důkladná monitorace, případně nutná úprava dávky Chlorzoxazonu
Neuroleptika		
<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 ▼, plasmatická hladina pimozidu ▲	Současné užívání není doporučeno, těžké kardiální nežádoucí účinky
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz	Isoniazid a efavirenz zvyšuje riziko hepatotoxicity	Nutná kontrola jaterních testů před a během léčby
Didanosin Stavudin	Isoniazid, stavudin a didanosin zvyšuje riziko periferní neuropathie	Důkladná monitorace, při známkách periferní neuropathie přerušit léčbu nebo snížit dávku isoniazidu, didanosinu nebo stavudinu
Opioidní antagonisté		
Naltrexon	Isoniazid a naltrexon zvyšuje riziko hepatotoxicity	Je třeba se vyhnout současnému užívání, nutná kontrola jaterních testů

Skupina účinných látek/ účinná látka	Interakce	Klinické důsledky
Inhibitory fosfodiesterázy		
<u>Roflumilast</u>	Isoniazid může zvýšit biologickou dostupnost roflumilastu a N-oxidu roflumilastu	Možné zesílení účinku roflumilastu
Selektivní modulátory estergenového receptoru (SERM)		
<u>Toremifen</u>	Isoniazid může zvyšovat plasmatickou koncentraci toremifenu	Pravidelná kontrola elektrolytů, krevního obrazu, jaterních testů
Spasmolytika		
<u>Tolterodin</u>	Isoniazid může zvyšovat plasmatickou hladinu tolterodinu	V případě potřeby úprava dávky tolterodinu při současném podávání inhibitorů CYP3A4 jako je isoniazid, důkladná klinická monitorace
Steroidy		
Kyselina chenodeoxycholová – <u>Isoniazid</u>	Metabolismus (acetylace) a vylučování isoniazidu může být zvýšeno	Současné užívání není doporučeno
Sympatomimetika		
<u>Adrenalin, noradrenalin</u>		Vedlejší účinky ▲
Antiagregancia		
<u>Clopidogrel</u>	Isoniazid snižuje bioaktivaci inhibicí CYP2C19 a snižuje tak účinnost clopidogrelu	Současné užívání není doporučeno, nutná důkladná monitorace
Sedativa		
<u>Benzodiazepiny</u> (jako např. diazepam, midazolam, triazolam)	Metabolismus benzodiazepinů může být isoniazidem zpomalen	Monitorace, případně nutná úprava dávky benzodiazepinů
Vitamíny		
<u>Vitamín B₆</u>	Eliminace pyridoxinu isoniazidem ▲	Doporučeno profylaktické podání pyridoxinu během léčby isoniazidem
<u>Vitamín D</u>	Isoniazid snižuje plasmatickou koncentraci vitamínu D	V případě suplementace vitamínu D je nutná kontrola kalcémie, fosfatémie a funkce ledvin, případně je nutná úprava dávky vitamínu D
Cytostatika		
<u>Bendamustin</u>	Isoniazid vede ke zvýšení plasmatické hladiny bendamustinu	Sledování známek toxicity bendamustinu jako je leukopenie, infekce, trombocytopenie, krvácení, anémie, neutropénie, případně je nutná úprava dávky bendamustinu
<u>Clofarabin</u>	Zvýšená hepatotoxicita působením clorafabinu a isoniazidu	Je třeba se vyhnout současnému podávání, důsledné sledování jaterních funkcí
<u>Gefitinib</u>	Metabolizace gefitinibu může být isoniazidem zpomalena	Důkladná monitorace, případně nutná úprava dávky gefitinibu
<u>Methotrexat</u>	Zvýšená hepatotoxicita působením isoniazidu a metotrexátu	Je třeba se vyvarovat současnému užívání, nutná monitorace jaterních testů
<u>Pazopanib</u>	Metabolizace pazopanibu může být isoniazidem zpomalena	Důkladná monitorace, kontrola elektrolytů, EKG, jaterních testů před a během léčby, případně nutná úprava dávky pazopanibu
<u>Thioguanin</u>	Hepatotoxicita působením thioguaninu a isoniazid zvýšena	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 návalů 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 nepoukazují škodlivé účinky terapeutických dávek na těhotné ženy 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 nelze tuto souvislost 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 matčině séru. Koncentrace isoniazidu přijímaná kojencem odpovídá okolo 1,2% dávky matky. Dosud nebyly u kojenců pozorovány žádné nežádoucí účinky. Během kojení je doporučována další suplementace pyridoxinem u matky. ISOZID 0,5 N v těhotenství a kojení by měl být používán 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 správném užívání (lege artis) díky svým případným nežádoucím účinkům (viz bod 4.8) natolik změnit reakční pohotovost, že schopnost pacienta k aktivní účasti v dopravě, k obsluze strojů a k práci ve výškách bude omezena. To platí ve zvýšené míře v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky spojené s užíváním isoniazidu

Nežádoucí účinky se objevují hlavně v závislosti na věku a dávce a jsou častější u „pomalých acetylátorů“ (viz bod 5.2). Jako nejčastější nežádoucí účinek léčby isoniazidy je popsána změna v jaterních testech (zvýšení transaminázové aktivity), která je obvykle asymptomatická a spontánně ustupuje při pokračující terapii. Může ale také dojít k rozvoji symptomatické hepatitidy, která může mít v těžkých případech fatální průběh. Další běžné nežádoucí účinky léčby isoniazidy se týkají nervového systému a gastrointestinálního traktu. K vyhodnocení nežádoucích účinků se používají následující frekvence:

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 ($<1/10\ 000$)

Není známo (četnost nelze odhadnout z dostupných údajů)

Viz tabulka na straně 8

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci je velmi důležité. Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léku. Zdravotníci jsou žádáni, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky Spolkovému institutu pro léčiva a zdravotnické produkty:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3 D-53175

Bonn

Website: www.bfarm.de

4.9 Předávkování

Množství 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 toxické

Příznaky intoxikace

Při mírné intoxikaci: dysartrie, ataxie a polyneuritické reakce.

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

Léčba intoxikace

Je nutná intenzivní péče. Forsírovaná diuréza, hemodialýza případně peritoneální dialýza. Intravenózní podání pyridoxinu (vitamín B6) v dávkách, které odpovídají aplikovanému 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. infúzi 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:

Léčivo k léčbě tuberkulózy

ATC-Code: J04AC01

Mechanismus účinku

Isoniazid je syntetická látka, v obvyklé dávce in vivo antituberkulosně aktivní s především baktericidním účinkem na proliferační, extracelulární a intracelulární bakterie a výrazně nižším bakteriostatickým účinkem. 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 + vede k tvorbě aduktů INH-NAD +, které inhibují enoyl-ACP reduktázu InhA. 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 vysoce selektivní účinek isoniazidu na Mycobacterium tuberculosis. Vytvořené adukty INH-NAD + mohou pravděpodobně ovlivnit aktivitu dalších enzymů komplexu syntézy mastných kyselin, jako je β -ketoacyl-ACP KasA syntáza a metabolismu nukleových kyselin, jako je DHFR dihydrofolát reduktáza.

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 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 patogenní rezistence téměř 100 %.

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 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (minimální tuberkulostatická koncentrace: 0,025 - 0,05 $\mu\text{g} / \text{ml}$).

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro standardní referenční kmen M. tuberculosis H37 RV je 0,05 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Kmeny jsou považovány za citlivé, pokud je MIC \leq 0,20 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

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 patogenů 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 pro Německo v roce 2014 míru rezistence 8,5 %. To znamená, že Mycobacterium tuberculosis je obvykle citlivý na isoniazid. 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 nelze odhadnout z dostupných údajů)
Poruchy krve a lymfatického systému					
					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, panmyelopathie (aplastická anémie)
Poruchy imunitního systému					
					Exantém ^a , kožní symptomy podobné pelagře, exfoliativní dermatitis, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita, horečka, astma, myalgie a artralgie, Quinckeho edém, anafylaktická reakce, anafylaktický šok, lupus erythematoses
Endokrinní poruchy					
					Většinou reverzibilní hyperfunkce kůry nadledvin (Cushingův syndrom) a předního laloku hypofýzy ^b , hypoglykémie
Psychiatrické poruchy					
					Psychické poruchy (podrážděnost, úzkost), poruchy koncentrace, deprese, psychózy (manická, katatonní nebo paranoidní)
Poruchy nervového systému					
	Periferní polyneuropatie s paresteziemi, poruchy citlivosti, bolest hlavy, závratě				Záchvaty, somnolence, letargie
Oční poruchy					
					Neuritida optiku, diplopie, strabismus
Poruchy kardiální					
					Poruchy srdečního rytmu, deregulace krevního tlaku se závratěmi
Poruchy mediastina, hrudní dutiny, poruchy respirace					
					Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Gastrointestinální poruchy					
	Gastrointestinální poruchy (průjem, zácpa, říhání, pocit plnosti, zvracení)				Pankreatitida (viz také oddíl 4.4)
Poruchy jater žlučových cest					
Zvýšená aktivita transamináz		Hepatitida			Akutní hepatitida (v těžkých případech s možným fatálním průběhem)
Poruchy kosterního svalstva, pojivové tkáně a kostí					
	Svalový třes				Revmatoidní symptomy (klouby a svaly), rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest					
					Glomerulonefritida ^c

Poruchy kůže a podkožní tkáň					
			Toxická epidermální nekrolýza, lékový exantém s eozinofilii a systémovými příznaky		
Cévní poruchy					
					Vaskulitida

^a mj. akné zejména u mladších pacientů

^b s menstruačními poruchami u žen nebo gonadotropními poruchami / gynekostasií u mužů

^c většinou reverzibilní

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

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

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

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 být 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 vylučováno ledvinami hlavně jako metabolity vedle volného isoniazidu. Míra acetylce je určena aktivitou N-acetyltransferázy, která je geneticky determinována a rozděluje populaci na „rychlé a pomalé inaktivátory“ (rychlé a pomalé acetylátory). Míra acetylce určuje hladinu isoniazidu v plazmě a jeho poločas. Průměrná plazmatická koncentrace aktivního isoniazidu u rychlých acetylátorů je asi 30 - 50% koncentrace u pomalých acetylátorů. .

Rychlí acetylátoři vylučují převážně metabolity a pouze málo 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 5-6x 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 pyruvát hydrazon nebo na α -ketoglutar hydrazon je kvantitativně méně důležitá.

Nejdůležitějším metabolitem z toxického hlediska se zdá být monoacetylhydrazin, protože jeho reaktivní produkty elektrofilní konverze mohou sloužit jako substrát pro mikrosomální enzymy v játrech a vytvářet toxické meziproducty, 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 sulfadimidiny, sulfapyridiny atd., takže jejich metabolity v moči mohou být použity pro snadné stanovení fenotypu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

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 mírně 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 s tumorogenním potenciálem isoniazidu byla hlášena indukce plicních nádorů u myší (u žádného jiného druhu). Dlouhodobá pozorování účinků chemoprolaxe nebo chemoprevence isoniazidem neprokázala tumorogenní účinek látky na člověka. Studie embryotoxicity u potkanů, myší a králíků neprokázaly teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Expirační doba:

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Originální balení:

Uchovávejte lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

Připravený infuzní roztok:

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro použití byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska by infuze připravená k použití měla být použita okamžitě. Pokud není přípravek připravený k použití použit okamžitě, je uživatel odpovědný za dobu a podmínky skladování. Pokud přípravek připravený k použití není vyroben za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, neměl by být uchováván při teplotě 2 ° C až 8 ° C déle než 24 hodin.

6.5 Druh a obsah balení

Jedno balení obsahuje deset skleněných lahviček (s gumovými zátkami) obsahující prášek pro přípravu infuzního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a další informace o zacházení

Viz oddíl 4.2

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

RIEMSER Pharma GmbH An der Wiek 7 17493 Greifswald – Insel Riems phone +49 30 338427-0 fax +49 38351 308 e-mail info@RIEMSER.com

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

6192577.00.00

9. DATUM PŘIJETÍ / ROZŠÍŘENÍ PŘIJETÍ

22.04.2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2016

11. REŽIM VÝDEJE

Vázáno na předpis