

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nidrazid 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje isoniazidum 100 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: bílé až slabě nažloutlé ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně, o průměru 7 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba všech plicních i mimoplicních forem tuberkulózy a profylaxe plicních forem tuberkulózy.
Před nasazením přípravku doporučujeme provedení testu citlivosti.
Přípravek Nidrazid je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku od 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Terapeutické dávky pro dospělé jsou 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den s maximem 300 mg/den, pro děti 5-10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s maximem 300 mg/den.

Při podávání 2x týdně se zvyšuje denní dávka u dospělých i dětí na 15 mg/kg tělesné hmotnosti s maximem 900 mg 2x týdně.

Při profylaktickém užívání se podává dospělým 300 mg/den, dětem 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti/den až do celkové dávky 300 mg.

Pro prevenci neuropatie se současně podává 10 mg pyridoxinu denně, při neuritidě se tato dávka zvyšuje až na 50 mg denně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují snížení dávek, pokud hladina kreatininu v plazmě nepřekročí 530,5 $\mu\text{mol/l}$. U pacientů s clearance kreatininu pod 10 ml/min a při anurii se podávají dávky poloviční.

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Nidrazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Způsob podání

Doporučuje se podávání 1x denně nalačno (alespoň 30 minut před jídlem nebo 2 hodiny po jídle).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater, poškození jater způsobené léky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšený dohled vyžadují pacienti s epilepsií, psychózou, s výrazným sklonem ke zvýšené krvácivosti, s neuritidami, s dřívější poruchou funkce jater, s AIDS, pacienti vysokého věku.

Vzhledem k možným nežádoucím účinkům se doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů zejména při subjektivních potížích.

Po užití isoniazidu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), některé s fatálními následky (viz bod 4.8). Pacienti musí být informováni o kožních známkách a příznacích a pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pacient musí být poučen, že pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN (například progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo slizniční léze) musí neprodleně konzultovat lékaře. Pokud není stanovena jiná etiologie příznaků, je třeba léčbu isoniazidem trvale ukončit.

Během antituberkulózní terapie byly pozorovány závažné, systémové hypersenzitivní reakce, včetně fatálních případů, je syndrom lékové reakce s výskytem eozinofilie a systémových příznaků (DRESS) (viz bod 4.8).

Je nutné si uvědomovat, že časné projevy hypersenzitivity, jako jsou horečka, lymfadenopatie nebo biologické abnormality (včetně eozinofilie, abnormality jaterních funkcí), se mohou objevit i přesto, že není patrný výskyt vyrážky. Pacient musí být poučen, že pokud se vyskytne takový příznak, musí neprodleně informovat lékaře.

Pokud není stanovena jiná etiologie příznaků, je třeba léčbu přípravkem Nidrazid ukončit.

Po dobu léčby přípravkem Nidrazid není vhodné pít alkoholické nápoje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při léčbě vyššími dávkami přípravku Nidrazid může dojít k nedostatku pyridoxinu (vitaminu B₆) v organismu, a tím ke zvýšenému výskytu některých nežádoucích účinků, proto doporučujeme současné užívání pyridoxinu. Pyridoxin snižuje toxicitu přípravku Nidrazid.

Toxicitu isoniazidu zvyšuje alkohol.

Isoniazid inhibuje metabolismus léků v játrech, a tím zvyšuje účinek a toxicitu např. antiepileptik (fenytoin, primidon, karbamazepin, ethosuximid), perorálních antikoagulancií, některých benzodiazepinových derivátů. Doporučujeme upravit dávku těchto souběžně podávaných léků.

Rifampicin v kombinaci s isoniazidem zvyšuje incidenci hepatotoxicity (rifampicin jako silný induktor jaterních enzymů ovlivňuje metabolismus isoniazidu).

Současné podání cykloserinu a disulfiramu zvyšuje výskyt nežádoucích účinků ze strany CNS.

Současné podávání dalších antituberkulotik omezuje vznik rezistence mykobakterií na léčbu.

Vstřebávání isoniazidu je sníženo antacidy s obsahem hliníku, proto doporučujeme podání isoniazidu

1 hodinu před požitím těchto antacid.

Silné induktory jaterních enzymů (např. barbituráty) mohou zvýšit rychlost odbourávání isoniazidu, a tím snižovat jeho plazmatické hladiny. Proto se jejich podávání během léčby isoniazidem nedoporučuje.

Isoniazid může snížit sérovou hladinu ketokonazolu.

Delší předoperační podávání isoniazidu může prodloužit dobu účinku alfentanilu inhibicí jaterních enzymů.

Zkřížená rezistence mezi isoniazidem a dalšími antituberkulotiky (rifampicin, ethambutol) neexistuje.

Pacienti užívající isoniazid se mají vyvarovat potravinám s obsahem tyraminu a histaminu (sýry, ryby, červené víno).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Při příznivém poměru prospěchu a rizika je možné podávat přípravek Nidrazid i v těhotenství, doporučuje se však současné užívání pyridoxinu.

Kojení

Přípravek Nidrazid proniká do mateřského mléka, jeho koncentrace v mléku je však nízká. Podávání isoniazidu není důvodem k přerušení kojení, kojenci by však měli být monitorováni kvůli možným příznakům toxicity isoniazidu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při doporučeném dávkování přípravku Nidrazid nedochází k ovlivnění pozornosti, při předávkování však může dojít k nepozornosti způsobené bolestí hlavy a závratěmi.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji bývá postižena nervová soustava a jaterní funkce. Výskyt a závažnost účinků jsou závislé na velikosti podané dávky a je častější u nemocných v celkově špatném stavu (např. při podvýživě), s poruchou látkové přeměny (např. u diabetu mellitu), při hypertyreóze, selhávání ledvin apod. Vyšší incidence nežádoucích účinků bývá u „pomalých acetylátorů“.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky isoniazidu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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 (z dostupných údajů nelze určit):

| MedDRA třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|-------------------------------------|--------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | velmi vzácné | Agranulocytóza Hemolytická anemie Sideroblastická anemie Aplastická anemie Trombocytopenie |

| MedDRA třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---|--------------|--|
| | | Eozinofilie Lymfadenopatie |
| Poruchy imunitního systému | velmi vzácné | Lupus-like syndrom (vaskulitida) |
| Poruchy metabolismu a výživy | časté | Deficit pyridoxinu |
| | vzácné | Anorexie Pelagra |
| Psychiatrické poruchy | časté | Psychické poruchy Psychóza |
| Poruchy nervového systému | časté | Periferní neuropatie (s paresteziemi) Bolesti hlavy Závratě |
| | vzácné | Křeče |
| | vzácné | Neuritida optického nervu |
| Cévní poruchy | není známo | Vaskulitida |
| Gastrointestinální poruchy | časté | Nauzea Zvracení Dyspepsie |
| | není známo | Pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | méně časté | Žloutenka Hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | vzácné | Kožní alergické reakce Kopřivka Pruritus Ekzémy Exantém Purpura Pelagroidní projevy Toxická epidermální nekrolýza Syndrom DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky) |
| | není známo | Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.5) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | velmi vzácné | Gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | méně časté | Únava Slabost Horečka |
| Vyšetření | velmi časté | Zvýšené hladiny aminotransferáz |
| | velmi vzácné | Hyperbilirubinemie Hyperglykemie Metabolická acidóza |

Jaterní poškození se projevuje zvýšením hladin transamináz v séru, hyperbilirubinemií, rozvojem ikteru, vzácně až k různě závažné hepatitidy. Nejčastější příznaky jsou anorexie, nauzea, zvracení, únava a slabost. Mírné zvýšení sérových hladin aminotransferáz se vyskytuje u 10 - 20 % pacientů užívajících isoniazid. Nejčastěji k zvýšení dochází během 4. - 6. měsíce léčby, ale může se objevit kdykoli během terapie. Je přechodné a dochází k úpravě bez nutnosti vysadit medikaci. Vzácně dochází k progresivnímu jaternímu poškození s odpovídajícími symptomy, někdy až s fatálním

průběhem.

V těchto případech klinicky manifestní formy hepatitidy, provázené např. nauzeou, zvracením a únavou, je třeba další podávání přípravku okamžitě vysadit.

Incidence hepatotoxicity stoupá s věkem. Je vzácná u pacientů mladších 20 let a stoupá na 2,3 % u pacientů nad 50 let věku.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Isoniazid snižuje hladinu pyridoxinu a následkem toho také kyseliny gama-aminomáselné, což vede ke křečím. Ke klinickým projevům dochází během 30 minut až 3 hodin. U lehčích forem jde o nauzeu, zvracení, kožní vyrážky, u těžších forem postižení centrálního nervového systému s křečemi, závratí a ataxií, metabolickou acidózou a hyperglykemií.

Léčba předávkování zahrnuje výplach žaludku, podpůrnou léčbu a intravenózní podání pyridoxinu v dávce obdobné množství požitého isoniazidu. Ke zvládnutí křečí lze podat diazepam intravenózně, metabolická acidóza je korigována bikarbonátem sodným. U těžších případů je indikována hemodialýza (isoniazid je rychle odstraněn jak peritoneální dialýzou, tak hemodialýzou). Specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální léčiva, ATC kód: J04AC01

Isoniazid (hydrazid kyseliny isonikotinové) působí selektivně a baktericidně na extracelulární a intracelulární aktivně rostoucí *Mycobacterium tuberculosis*, u neaktivních forem působí bakteriostaticky. Vzhledem k relativně rychlému vzniku rezistence mykobakterií se isoniazid používá v kombinaci s ostatními antituberkulotiky (pouze při profylaktickém podání stačí samotná terapie přípravkem Nidrazid).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se isoniazid rychle a skoro úplně vstřebává. Maximálních hladin v krvi dosahuje za 1 - 2 hodiny po podání. Dostupnost perorálně podaného léku je 90 %. Při současném podání potravy dochází ke snížení absorpce.

Distribuce

Proniká snadno do všech tkání a tělních tekutin, likvoru (20 % koncentrace plasmatické hladiny), mateřského mléka, výpotků, sputa i do stolice. Snadno prochází i placentární bariérou. V krvi se v nevelké míře váže na plasmatické bílkoviny. Distribuční objem je 0,6 - 0,75 l/kg, plasmatická

koncentrace 3 - 5 mg/l.

Biotransformace

V játrech je skoro úplně metabolizován, převážně acetylací. Tato okolnost však významně neovlivňuje účinnost přípravku. Metabolity jsou inaktivní a jsou vylučovány do moči. Biologický poločas je individuální, podle rychlosti acetylace 1,5 - 4 hodiny. Rychlost acetylace je geneticky podmíněná a signifikantně neovlivňuje účinnost isoniazidu. Pomalá acetylace může vést k vyšším plasmatickým hladinám isoniazidu a k vyššímu výskytu nežádoucích účinků.

Eliminace

Během 24 hodin je močí vyloučeno (glomerulární filtrací) 70 % perorálně podané dávky 4 - 14 % podané dávky je vyloučeno v nezměněné podobě, zbytek se vylučuje ve formě metabolitů, malá část přechází do střeva.

Terapeutická hladina isoniazidu v séru je 0,5 - 12 mg/l.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita LD₅₀ u potkana p. o. je 650 mg/kg, u myši i. p. 151 mg/kg, i. v. 149 mg/kg. Isoniazid působí plicní nádory u myši, ale u člověka se jeho tumorigenita neprokázala.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kukuřičný škrob
aluminium-palmitostearát
sodná sůl karboxymethylškrobu
želatina
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: lahvička z hnědého skla, plastový uzávěr z plastické hmoty, krabička.
Velikost balení: 250 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

42/120/75-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 1975

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2019