

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISOZID® comp. 100 mg N, Tabletten
ISOZID® comp. 200 mg N, Filmtabletten
ISOZID® comp. 300 mg N, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ISOZID® comp. 100 mg N:

1 Tablette enthält
100 mg Isoniazid
20 mg Pyridoxinhydrochlorid

ISOZID® comp. 200 mg N:

1 Filmtablette enthält
200 mg Isoniazid
40 mg Pyridoxinhydrochlorid

ISOZID® comp. 300 mg N:

1 Filmtablette enthält
300 mg Isoniazid
60 mg Pyridoxinhydrochlorid
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

ISOZID® comp. 100 mg N: Tabletten,
ISOZID® comp. 200/300 mg N: Filmtabletten

Weiß, runde, leicht gewölbte Tabletten/
Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe und
der Prägung 100/200/300 (entsprechend
der Stärke) auf der anderen Seite.
Die Tabletten/Filmtabletten können in gleiche
Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ISOZID® comp. 100/200/300 mg N wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Zur Chemotherapie aller Formen und Stadien der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Isoniazid, immer in Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika.

Zur Chemoprophylaxe der Tuberkulose bei nichtinfizierten, tuberkulin-negativen Exponierten.

Zur Chemoprävention der Tuberkulose bei gefährdeten Patienten mit festgestellter Tuberkulinkonversion oder bei Tuberkulin-Positivität ohne klinische oder sonstige tuberkulosespezifische Befunde.

Die fixe Kombination von Isoniazid und Pyridoxin (Vitamin B₆), wie sie in ISOZID® comp. 100/200/300 mg N vorliegt, ist vorzugsweise angezeigt bei Patienten, bei denen ein Vitamin B₆-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-bedingten Neuropathie besteht (siehe Abschnitt 4.8. und 4.2.).

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Tuberkulosetherapie gelten für Isoniazid die folgenden auf das Körpergewicht

(KG) bezogenen Dosierungen für eine 1-mal tägliche Anwendung:

Erwachsene und Jugendliche (Körpergewicht > 30 kg): 5 (4–6) mg/kg KG, max. Tagesdosis 300 mg

Kinder > 3 Monate – 12 Jahre (Körpergewicht ≤ 30 kg): 10 (10–15) mg/kg KG, max. Tagesdosis 300 mg

Für *Kinder unter 6 Jahren* wird die Einnahme der ermittelten Dosis in von der Apotheke aus ISOZID® comp. 100 mg N Tabletten, ISOZID® comp. 200 mg N Filmtabletten und/oder ISOZID® comp. 300 mg N Filmtabletten fachgerecht abgeteilter Menge und Form (zerkleinert und in einer geeigneten Einzeldosis abgefüllt) in Flüssigkeit, breiiger oder halbfester Nahrung empfohlen. Dabei ist auf die Interaktion von Isoniazid mit Getränken bzw. Nahrungsmitteln zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Orientierung gelten folgende Dosierungsempfehlungen.

Siehe Tabelle

Kinder < 3 Monaten

Aufgrund unzureichender Daten für den Wirkstoff Isoniazid kann für Kleinkinder unter 3 Monaten keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. In der klinischen Praxis werden Dosierungen von 10–15 mg/kg KG/Tag häufig verwendet.

Jede Tuberkulose im Kindesalter sollte in enger Abstimmung mit erfahrenen Fachzentren versorgt werden.

Intermittierende Therapie bei Tuberkulose:

Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den gesamten Therapiezeitraum zu verabreichen, da dieses Vorgehen eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Die intermittierende Therapie der Tuberkulose wird für Deutschland nicht empfohlen. Falls sich eine tägliche Medikamentengabe aus zwingenden Gründen nicht realisieren lässt, sollte die intermittierende Therapie nur in der Kontinuitätsphase und nur bei HIV-negativen Patienten mit voll medikamentensensibler Tuberkulose und als überwachte Therapie erfolgen.

Erwachsene:

10 (8–12) mg/kg Körpergewicht
3 × wöchentlich

Insgesamt sollte die Tagesmaximaldosis von 900 mg nicht überschritten werden.

Chemoprophylaxe und Chemoprävention der Tuberkulose:

Die Chemoprophylaxe sollte (nach Ausschluss einer Tuberkuloseerkrankung) bei allen Kindern bis zum fünften Lebensjahr

zeitnah nach Kontakt mit einem infektiösen, an Tuberkulose erkrankten Patienten begonnen werden. Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist eine prophylaktische Chemotherapie altersunabhängig insbesondere dann zu erwägen, wenn sie eine angeborene, erworbene oder medikamentös induzierte Immunschwäche haben.

Eine Indikation zur Chemoprävention ist bei Risikopatienten mit einem positiven Tuberkulin- oder IGRA-Testergebnis (Interferon-Gamma-Release-Assay), bei denen eine behandlungsbedürftige Tuberkulose mittels Thorax-Röntgenaufnahme (TRU) weitgehend ausgeschlossen wurde, gegeben.

Erwachsene und Jugendliche > 30 kg: 5 (4–6) mg/kg KG, max. 300 mg Isoniazid täglich

Kinder ≤ 30 kg: 10 (10–15) mg/kg KG, max. 300 mg Isoniazid täglich

Für Kinder unter 6 Jahren gelten dieselben Dosierungsempfehlungen, wie für die Therapie beschrieben (siehe oben). Ebenso gelten die Hinweise auf die Interaktion von Isoniazid mit Getränken bzw. Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 15 ml/min) kann ISOZID® comp. 100/200/300 mg N unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosis und unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden.

Selbst bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 15 ml/min wird die empfohlene Normaldosis von 300 mg/Tag, die gleichzeitig auch der Tageshöchstdosis entspricht, in der Regel gut toleriert. Bei niereninsuffizienten Langsamacetylierern kann es zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit von Isoniazid kommen, da sowohl die renale Ausscheidung, als auch der Abbau in der Leber verzögert sind. Eine Überwachung der Isoniazid-Serumspiegel ist daher zu empfehlen. Die Talspiegel sollten 24 Std. nach der letzten Applikation, also vor der nächsten Dosis unter 1 mg/l liegen.

Die Gabe von Isoniazid sollte nach der Dialyse erfolgen. Isoniazid wird mäßig durch Hämodialyse (9,2 % der initialen Dosis) und Peritonealdialyse (0,19 l/hr in den ersten 6 Stunden) entfernt.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positiver Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder ein Alkoholabusus, kann ISOZID® comp. 100/200/300 mg N in

Gewichtsbereich (kg)	Empfohlene Dosis (1-mal täglich)
> 3,5 bis ≤ 5	50 mg
> 5 bis ≤ 7,5	75 mg
> 7,5 bis ≤ 10	100 mg
> 10 bis ≤ 15	150 mg
> 15 bis ≤ 20	200 mg
> 20 bis ≤ 25	250 mg
> 25 bis ≤ 30	300 mg

ISOZID® comp. 100 mg/200 mg/300 mg N

normaler Dosierung angewendet werden. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko von Leberschäden. Daher sind wöchentliche bis mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten nötig (siehe auch Abschnitt 4.4). Eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 50 mg/d Isoniazid, welche bis auf 200–300 mg/d (Erwachsene) über 3–7 Tage gesteigert wird, sollte in Betracht gezogen werden. Liegen die Serumtransaminasewerte bereits vor der Tuberkulosetherapie 3-fach über dem Normwert, sollte eine Therapie mit nur einem oder zwei hepatotoxischen Antituberkulotika erwogen werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist ISOZID® comp. 100/200/300 mg N kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung nach Therapieunterbrechung:

Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer längeren Unterbrechung muss Isoniazid einschleichend dosiert werden, beginnend mit 50 mg/d Isoniazid, welches auf 200–300 mg/d (Erwachsene) über 3–7 Tage gesteigert wird.

Art der Anwendung:

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, soll ISOZID® comp. 100/200/300 mg N auf nüchternen Magen, d. h. am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei starken gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen und Übelkeit kann ISOZID® comp. 100/200/300 mg N mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. ISOZID® comp. 100/200/300 mg N soll in beiden Fällen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der allgemeinen Standardtherapie der Tuberkulose wird Isoniazid in der 8-wöchigen Initialphase mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antiinfektiva (Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) kombiniert, in der sich anschließenden 4-monatigen Kontinuitätsphase werden Isoniazid und Rifampicin ohne zusätzliche Kombinationspartner verabreicht.

Die Dauer der Anwendung richtet sich grundsätzlich nach dem jeweils verwendeten Therapieschema, das dem Ergebnis der Resistenztestung entsprechend ausgewählt wird.

Alle Therapieregime der Tuberkulose, in denen Isoniazid und/oder Rifampicin nicht über den gesamten Therapiezeitraum gegeben werden können, müssen entsprechend dem modifizierten Kombinationschema in unterschiedlichem Ausmaß verlängert werden.

Nur zur Chemoprophylaxe und zur Chemoprävention wird Isoniazid als Monosubstanz eingesetzt.

Die Chemoprophylaxe erfolgt über 8–12 Wochen. Danach sollte erneut ein IGRA- oder Tuberkulintest durchgeführt werden. Bleiben die Tests negativ und der Patient beschwerdefrei, sollte die Isoniazid-Therapie beendet werden. Bei positiven Testergebnissen muss die Therapie als Chemoprävention über eine Gesamtdauer von 9 Monaten fortgeführt werden.

In ISOZID® comp. 100/200/300 mg N liegt eine Kombination von Isoniazid mit Pyridoxinhydrochlorid in einem Mengenverhältnis von 5 : 1 vor. Pyridoxin trägt zur Verträglichkeit des Isoniazids bei, da Isoniazid in den körpereigenen Pyridoxin-Stoffwechsel eingreift. Die Kombination beider Substanzen sollte bevorzugt bei den Patienten angewandt werden, bei denen ein Pyridoxin-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuropathie besteht (siehe Abschnitt 4.8.). Eine besondere Risikogruppe für diese Indikationen stellen z. B. mangelernährte Patienten, Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit, HIV-Patienten, Patienten mit Diabetes oder Niereninsuffizienz sowie Schwangere und Stillende dar.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorausgegangene medikamenteninduzierte Hepatitis durch Isoniazid
- Schwere Leberfunktionsstörungen wie Verschlussikterus, akute Hepatitis, Leberzirrhose (Child Pugh C)
- Polyneuropathien
- Störungen der Hämostase und Hämatopoese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörungen

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min) kann ISOZID® comp. 100/200/300 mg N unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosierung und mit unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Unter der Therapie mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N kann es aufgrund des lebertoxischen Potenzials von Isoniazid zu Leberfunktionsstörungen kommen.

Generell muss bei der Kombinationstherapie der Tuberkulose die additive hepatotoxische Wirkung der eingesetzten Kombinationspartner beachtet werden. Klinische Konsequenzen, wie mögliche Therapieabbrüche oder Therapieanpassungen müssen im Einzelfall entsprechend eingeschätzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N sollten Patienten keinen Alkohol zu sich nehmen.

Folgende Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen (wie z. B. Hepatitis):

- Ältere und unterernährte Patienten
- Patienten, die täglich Alkohol konsumieren
- Patienten mit vorbestehenden bzw. chronischen Leberschäden

Des Weiteren sollten folgende Patienten genauestens überwacht werden:

- Patienten, die gleichzeitig andere leber- bzw. pankreasschädigende Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Nierenschäden

- Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen
- Diabetiker

Die Patienten sollten genau über das Auftreten früher Zeichen von Lebertoxizität oder Pankreastoxizität (Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen) oder anderer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) informiert werden. Zusätzlich sollten Patienten angewiesen werden, sich beim Auftreten jeglicher Anzeichen von Nebenwirkungen unverzüglich an den Arzt zu wenden. Bei Hinweisen auf Leberschädigungen (z. B. Hepatitis) ist ISOZID® comp. 100/200/300 mg N sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N erforderlich, darf diese erst nach dem vollständigen Abklingen der Symptomatik und Normalisierung der Parameter erneut begonnen werden. In diesem Fall muss Isoniazid zunächst einschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N unverzüglich und endgültig beendet werden.

Während der Behandlung mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N sollten regelmäßig Leberenzym- (einschließlich Cholestaseparameter) und Bilirubinkontrollen durchgeführt werden, um eine Schädigung der Leber frühzeitig zu erkennen. Ein Anstieg der Leberblutwerte während der Therapie mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N ist möglich. Verbleiben die Transaminasewerte < 100 U/l, kann es trotz Fortsetzung der Therapie zu einer Normalisierung der Werte kommen. Bei Zunahme der Transaminasen über 100 U/l, einem Anstieg der Bilirubinkonzentration und entsprechender klinischer Symptomatik ist ein sofortiges Absetzen von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N geboten, da schwere Hepatitiden mit beschriebenen Todesfällen unter Isoniazid beobachtet wurden.

Sollten in Einzelfällen periphere Neuropathien auftreten, obwohl ISOZID® comp. 100/200/300 mg N 20/40/60 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆) zur optimalen Vorbeugung dieser Nebenwirkung enthält, so bilden sich diese unter zusätzlicher Verabreichung einer höheren Pyridoxin-Dosis zurück.

Interaktion von Isoniazid mit anderen Wirkstoffen und Einfluss von Isoniazid auf körpereigene Stoffe (siehe Abschnitt 4.5):

Durch die CYP450-inhibierenden Eigenschaften von Isoniazid kann die Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer ISOZID® 100/200/300 mg N-Therapie kann es daher notwendig werden, die Dosis gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, vor allem solcher mit enger therapeutischer Breite, anzupassen – abhängig vom Einfluss des Isoniazids auf deren Metabolismus.

Vitamin D

Bei der Behandlung mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N kann es zu einer Reduktion der Vitamin D-Serumspiegel kommen. Eine prophylaktische Vitamin D-Gabe

in üblicher Dosierung sollte in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang sind entsprechende Kontrollen erforderlich (z. B. Serum-Calciumspiegel, Serum-Phosphatspiegel, Überwachung der Nierenfunktion).

Paracetamol

Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen (siehe Abschnitt 4.5). Die Verabreichung von Paracetamol und ISOZID® comp. 100/200/300 mg N sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Antiepileptika

Isoniazid kann die Toxizität von antikonvulsiv wirkenden Arzneimitteln erhöhen. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, bei der gleichzeitigen Gabe von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N und Antiepileptika die Dosis der Antiepileptika zu reduzieren. Die Serumspiegel der Antiepileptika, v.a. von Phenytoin und Carbamazepin, sollten überwacht werden.

Kontrolle des Blutbildes

Regelmäßige Blutbildkontrollen müssen ebenfalls durchgeführt werden, da unter ISOZID® comp. 100/200/300 mg N-Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isoniazid:

Die Kombination von Isoniazid mit bestimmten Medikamenten kann zur gegenseitigen Verstärkung oder Abschwächung der Wirksamkeit führen.

Isoniazid inhibiert die Isoformen CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 und CYP3A

des Cytochrom P450-Systems der Leber, wodurch es zu Verzögerungen im Abbau von bestimmten Arzneimitteln kommen kann.

Isoniazid selbst kann bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in seinem Metabolismus beeinflusst werden, so dass es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Bioverfügbarkeit kommen kann.

Es sind daher in jedem Einzelfall die Wechselwirkungen mit den – auch zur Behandlung von Begleiterkrankungen – verabreichten Substanzen und der Verlauf der Grund- sowie der Begleiterkrankungen zu überprüfen und durch im jeweiligen Einzelfall geeignete Maßnahmen wie Drug Monitoring und klinische bzw. apparative Kontrollen zu überwachen. Gegebenenfalls kann eine Anpassung der Dosis der Begleitmedikation erforderlich werden. Insbesondere nach Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N muss auf die Notwendigkeit einer erneuten Dosisanpassung der Begleitmedikation geachtet werden.

Aufgrund der Vielzahl der Wechselwirkungen und der unterschiedlichen klinischen Konsequenz werden im Folgenden die nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand bekannten und klinisch relevanten Wechselwirkungspartner von Isoniazid mit ihren Wechselwirkungsmechanismen tabellarisch aufgeführt.

In **Spalte 1** werden Wirkstoffgruppen und/oder dazugehörige Wirkstoffe/Arzneimittel aufgeführt. Die Unterstreichung kennzeichnet den durch Isoniazid beeinflussten Wirkstoff. Wird Isoniazid durch einen Wirkstoff beeinflusst, ist es durch einen Bindestrich getrennt in der ersten Spalte der Tabelle zusammen mit dem beeinflussenden Wirkstoff aufgeführt und unterstrichen. Sollte in einer Aufzählung kein Wirkstoff unterstrichen sein, handelt es sich hierbei um keine direkte Wechselwirkung, bei dem ein Wirk-

stoff beeinflusst wird, sondern hier wird zum Ausdruck gebracht, dass eine allgemeine Reaktion (z.B. Lebertoxizität) oder ein körpereigener Stoff beeinflusst werden.

In **Spalte 2** werden die gegenseitigen Auswirkungen der Wirkstoffgruppen/Wirkstoffe auf einander beschrieben.

▲: Steigt

▼: Sinkt

AUC: Fläche unter der Kurve

In **Spalte 3** wird die klinische Konsequenz angegeben.

Siehe Tabelle unten

Siehe Tabelle auf Seite 7

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Bei gleichzeitiger Alkoholaufnahme ist unter einer Therapie mit ISOZID® comp. 100/200/300 mg N mit einer verminderten Alkoholtoleranz, mit gehäuftem Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen und mit einer additiven Hepatotoxizität zu rechnen. Bei Patienten mit Alkoholabusus ist aufgrund einer potenziellen Vorschädigung der Leber eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Nahrungsaufnahme, insbesondere nach Aufnahme von Kohlenhydraten, ist die Resorption von Isoniazid beeinträchtigt. Auch können die in einigen Speisen (z.B. Thunfisch, Käse) und Getränken (z.B. Rotwein) enthaltenen Monoamine zu Unverträglichkeiten mit Hitzewallungen, Hautrötungen, Schleimhautschwellungen und Kreislaufbeschwerden führen, da Isoniazid die Histaminase hemmt. Deshalb ist auf die Einhaltung der Nüchternernahme zu achten. Die genannten Nahrungsmittel sollten während der Behandlung gemieden werden. Isoniazid kann mit 2- und 3-wertigen Kationen Chelate bilden, die im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert werden.

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Alpha-1-Antagonisten		
<u>Alfuzosin</u>	Plasmalevel von Alfuzosin ▲	Überwachung der Hämodynamik bei Therapiebeginn
Alkoholdehydrogenasehemmer		
Disulfiram	Erhöhte Aktivität von Dopamin durch Inhibierung des Metabolismus von Dopamin durch Isoniazid und Disulfiram	Überwachung notwendig, neurologische Veränderungen (wie Benommenheit, Ataxie, Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen) können auftreten, Therapie sollte dann abgebrochen oder Dosis von Disulfiram reduziert werden
Analgetika		
<u>Acetylsalicylsäure – Isoniazid</u>	Wirkung von Isoniazid kann verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Opiode (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)</u>	Metabolismus der Opiode wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Opiode
<u>Paracetamol</u>	Isoniazid erhöht die Hepatotoxizität von Paracetamol	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
Anästhetika		
<u>Isofluran</u> <u>Enfluran</u>	Der Isoniazid-Metabolit Hydrazin führt zu einer verstärkten Defluorierung von Isofluran und Enfluran, so dass nephrotoxische Konzentrationen an anorganischem Fluor auftreten können (besonders bei Schnellacetylierern)	Nephrotoxizität ▲, Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Schnellacetylierern nach operativem Eingriff

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antiasthmatika		
Theophyllin	Metabolismus von Theophyllin wird durch Isoniazid verlangsamt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere nach Absetzen von ISOZID® comp., ggf. Dosisanpassung von Theophyllin
Antibiotika		
Cycloserin/Terizidon	Gesteigerte ZNS-Toxizität von Cycloserin/Terizidon	Es sollte verstärkt auf ZNS-Nebenwirkungen geachtet werden, ggf. Dosisanpassung
Pyrazinamid	Gesteigerte Hepatotoxizität von Isoniazid und Pyrazinamid	Überwachung der Leberfunktion
Rifampicin	Gesteigerte Hepatotoxizität von Isoniazid und Rifampicin	Überwachung der Leberfunktion
Ethionamid/Prothionamid	Gesteigerte ZNS-Toxizität von Isoniazid und Ethionamid/Prothionamid	Es sollte verstärkt auf ZNS-Nebenwirkungen geachtet werden
Anticholinergika		
Atropin	Toxizität von Atropin wird verstärkt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Darifenacin	Abbau von Darifenacin kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Wirkungsverstärkung von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
Antidepressiva		
Citalopram	Abbau von Citalopram kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Kardiale Toxizität ▲, ggf. Dosisanpassung von Citalopram nötig, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollten vor Behandlungsbeginn eingestellt und regelmäßig kontrolliert werden
Antidiabetika		
Insulin und Derivate α-Glucosidasehemmer Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide, Inkretinmimetika DPP4-Hemmer	Wirkung der Antidiabetika kann beeinträchtigt sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, Wirkungsverlust oder Wirkungsverstärkung der Antidiabetika möglich, ggf. Dosisanpassung nötig
Antiepileptika		
Carbamazepin	Metabolismus von Carbamazepin wird durch Isoniazid verlangsamt, die Hepatotoxizität von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht sein	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung und Leberfunktionstests notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Phenytoin	Metabolismus von Phenytoin wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, Bestimmung der Plasmahydantoinlevel, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin, Kontrolle der Phenytoinspiegel nach Absetzen von ISOZID® comp. empfohlen
Primidon	Metabolismus von Primidon wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Primidon notwendig
Valproinsäure	Die Toxizität von Isoniazid und Valproinsäure kann durch gegenseitige Wechselwirkung erhöht sein	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
Antikoagulantien		
Warfarin und andere Cumarine	Metabolismus wird durch Isoniazid verlangsamt, Blutungsneigung ▲	Bei Therapie: engmaschige Kontrolle der Quick- bzw. INR-Werte, insbesondere auch nach Absetzen von ISOZID® comp., ggf. Dosisanpassung von Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antiparkinsonmittel		
Levodopa	AUC von Levodopa ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Levodopa und Isoniazid erhöht	Wirkungsverlust von Levodopa, motorische Unruhe, Tremor, allg. Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik möglich, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch notwendig
Antiprotozoika		
Chloroquin	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Chloroquin erhöht	Enge Überwachung notwendig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch nötig
Halofantrin	Metabolismus von Halofantrin durch Isoniazid ▼, Plasmaspiegel von Halofantrin ▲	Kardiale NW ▲, EKG vor, während und nach Therapiebeginn notwendig, enge Überwachung nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Beta-Blocker		
Propranolol – Isoniazid	Plasmaclearance von Isoniazid kann durch Propranolol verringert sein	Leicht erhöhte Isoniazid-Plasmalevel können auftreten, klinische Relevanz wahrscheinlich gering
Chemokinrezeptor-5-Antagonist		
Maraviroc	Isoniazid kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen	Ggf. Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
Glucocorticoide		
Budesonid	Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Isoniazid erhöht sein	Wirkungsverstärkung von Budesonid in der Langzeittherapie möglich
Prednisolon – Isoniazid	Isoniazid-Plasmalevel können durch Prednisolon reduziert sein	Wirkung von Isoniazid kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung erforderlich
5-HT₃-Antagonisten		
Alosetron	Plasmalevel von Alosetron ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Immunmodulatoren		
Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Interferon beta-1a	Hepatotoxizität von Isoniazid und Interferon beta-1a ▲	Enge Überwachung, Leberfunktionstests, wenn ALT > 5-fach über Normal, wird eine Dosisreduktion von Interferon beta-1a empfohlen, welche nach Normalisierung der ALT-Werte wieder gesteigert werden kann
Immunsuppressiva		
Ciclosporin	Beeinflussung der Ciclosporin-Plasmalevel durch Isoniazid möglich	Überwachung der Plasmalevel und ggf. Dosisanpassung von Ciclosporin
Leflunomid/Teriflunomid	Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität durch Leflunomid/Teriflunomid und Isoniazid	Erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität, Leberenzyme und Bilirubin sollten vor Beginn der Leflunomid-/Teriflunomid-Therapie gemessen werden und dann mind. monatlich für die ersten 6 Monate der Therapie und dann im Abstand von 6–8 Wochen, Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder erhöhten Transaminasewerten (ALT > 2-fach Normal) sollten Leflunomid/Teriflunomid nicht einnehmen, Therapieabbruch bei ALT > 3-fach Normal, Eliminierung des aktiven Leflunomid-Metaboliten mit Cholestyramin oder Aktivkohle, wöchentliche Kontrollen, ggf. Waschung wiederholen
Thalidomid	Risiko einer peripheren Neuropathie durch Isoniazid und Thalidomid erhöht	Monatliche Überwachung für die ersten 3 Monate, elektrophysiologische Tests vor und nach 6 Monaten Behandlung, evtl. Therapieabbruch bei Anzeichen einer Neuropathie
Lipidsenker		
Fluvastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Fluvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin erhöht	Bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch
MAO-Hemmer		
Tranylcypromin Moclobemid	Metabolismus von Tranylcypromin und Moclobemid wird durch Isoniazid verlangsamt (klin. relevant nur bei Langsamacetylierern)	Wirkungsverstärkung von Tranylcypromin und Moclobemid bei Langsamacetylierern möglich, Überwachung
Muskelrelaxanzien		
Tizanidin	Metabolismus von Tizanidin kann durch Isoniazid verlangsamt sein, Plasmaspiegel Tizanidin ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, kardiale Toxizität und ZNS-Toxizität ▲, Wirkungsverstärkung von Tizanidin
Chlorzoxazon	Clearance ▼, Plasmalevel ▲ und AUC (um 125 %) ▲ von Chlorzoxazon	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Chlorzoxazon notwendig
Neuroleptika		
Haloperidol	Metabolismus von Haloperidol kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
Pimozid	Metabolismus von Pimozid wird durch Isoniazid verlangsamt ▼, Plasmaspiegel Pimozid ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, schwere kardiale NW

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		
Efavirenz	Risiko einer Hepatotoxizität ist durch Isoniazid und Efavirenz erhöht	Leberfunktionstests vor und während der Behandlung erforderlich
Didanosin Stavudin	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid, Stavudin und Didanosin erhöht	Enge Überwachung, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch oder Dosisreduktion von Isoniazid, Didanosin bzw. Stavudin
Opioidantagonisten		
Naltrexon	Risiko einer Hepatotoxizität ist durch Isoniazid und Naltrexon erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Phosphodiesterasehemmer		
Roflumilast	Isoniazid kann die Bioverfügbarkeit von Roflumilast und Roflumilast N-Oxid erhöhen	Wirkungsverstärkung von Roflumilast möglich
Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)		
Toremifen	Isoniazid kann die Plasmakonzentration von Toremifen erhöhen	Regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest
Spasmolytika		
Tolterodin	Plasmalevel von Tolterodin können durch Isoniazid erhöht sein	Ggf. Dosisreduktion von Tolterodin bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4 Hemmern wie Isoniazid (1 mg Tolterodin 2 × täglich), enge klinische Überwachung notwendig
Steroide		
Chenodesoxycholsäure – Isoniazid	Metabolismus (Acetylierung) und Ausscheidung von Isoniazid kann erhöht sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Sympathomimetika		
Adrenalin, Noradrenalin		Nebenwirkungen ▲
Thrombozytenaggregationshemmer		
Clopidogrel	Isoniazid reduziert die Bioaktivierung durch Hemmung von CYP2C19 und setzt damit die Wirkung von Clopidogrel herab	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung nötig
Tranquillanzien		
Benzodiazepine (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Metabolismus der Benzodiazepine kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
Vitamine		
Vitamin B ₆	Elimination von Pyridoxin durch Isoniazid ▲	Prophylaktische Gabe von Pyridoxin während der Therapie mit Isoniazid empfohlen
Vitamin D	Plasmakonzentration von Vitamin D durch Isoniazid reduziert	Im Falle einer Supplementierung mit Vitamin D sind Kontrollen der Serum-Calciumspiegel, der Serum-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
Zytostatika		
Bendamustin	Isoniazid führt zu einer Erhöhung der Bendamustinplasmaspiegel	Wirkung von Bendamustin sollte engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität wie Leukopenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Blutungen, Anämie und Neutropenie überwacht werden, ggf. Dosisanpassung von Bendamustin erforderlich
Clofarabin	Erhöhte Hepatotoxizität durch Clofarabin und Isoniazid	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
Gefitinib	Metabolisierung von Gefitinib kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
Methotrexat	Hepatotoxizität durch Isoniazid und Methotrexat erhöht	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Pazopanib	Metabolisierung von Pazopanib kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, Messung der Elektrolyte, EKG, Leberfunktionstests vor und während der Behandlung, ggf. Dosisanpassung von Pazopanib erforderlich
Thioguanin	Hepatotoxizität durch Thioguanin und Isoniazid erhöht	Leberfunktionstests notwendig

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
L-Dopa	Periphere Metabolisierung von L-Dopa ▲ durch gesteigerte DOPA- Decarboxylaseaktivität	Wirkung von L-Dopa abgeschwächt
Isoniazid	Elimination von Pyridoxin durch Isoniazid ▲	Prophylaktische Gabe von Pyridoxin während der Therapie mit Isoniazid empfohlen

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Isoniazid passiert die Plazenta. Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangeren lassen nicht auf schädigende Wirkungen von Isoniazid in therapeutischer Dosierung auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Über zwei Fälle von Fehlbildungen nach hohen Dosen Isoniazid ist berichtet worden. Obwohl die allgemeine Fehlbildungsrate nicht erhöht ist, deuten die bekannt gewordenen Anomalien auf Schädigungen des ZNS hin. Neurotoxische Effekte sind für Isoniazid beschrieben, sodass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten für Isoniazid verfügbar. Wegen der in einzelnen Fällen aufgetretenen Enzephalopathien sollten Isoniazid-haltige Arzneimittel in der Schwangerschaft nur zusammen mit Pyridoxin gegeben werden.

Pyridoxin ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Pyridoxin ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Pyridoxin (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Isoniazid geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den maternalen Blutspiegeln. Die durch die Milch aufgenommene Isoniazid-Konzentration beim Säugling entspricht etwa 1,2% der maternalen Dosis. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Säuglingen beobachtet. Eine zusätzliche Pyridoxin-Supplementation der Mutter während der Stillzeit wird empfohlen.

Die Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300 mg N in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Fertilität

Humandaten zur Wirkung von Isoniazid auf die Fertilität liegen nicht vor.

Bei männlichen Ratten führte die Gabe sehr hoher Pyridoxin-Dosen zu Spermatogeneschäden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr

oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Isoniazid-bedingte Nebenwirkungen treten überwiegend alters- und dosisabhängig auf und finden sich häufiger bei „Langsamacetylierern“ (siehe Abschnitt 5.2).

Als häufigste Nebenwirkung einer Isoniazid-Therapie ist eine Veränderung der Leberwerte (Anstieg der Transaminasenaktivität) beschrieben, die in der Regel asymptomatisch verläuft und sich unter fortgeführter Therapie spontan zurückbildet. Es kann aber auch zum Auftreten einer symptomatischen Hepatitis kommen, die in schweren Fällen tödlich verlaufen kann.

Weitere häufige Nebenwirkungen einer Isoniazid-Therapie betreffen das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt.

Pyridoxin (Vitamin B₆) ist allgemein gut verträglich, jedoch können bei chronischer Einnahme hoher Dosen periphere Neuropathien und Kopfschmerzen auftreten.

Siehe Tabelle auf Seite 8

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Isoniazid:**

Die Höhe der eingenommenen Dosis von Isoniazid erlaubt keine Aussage über die Prognose.

Mengen von 30–45 mg Isoniazid/kg Körpergewicht gelten als potenziell toxisch, Mengen von 80–150 mg Isoniazid/kg Körpergewicht als sicher toxisch.

Symptome der Intoxikation:

Bei nur leichter Intoxikation:

Artikulationsstörungen, Ataxie und polyneuritische Reaktionen. Bei schwerer Intoxikation:

Lokalisierte oder generalisierte epileptiforme Krämpfe, Bewußtlosigkeit, metabolische Azidose, Atemstillstand

Therapie von Intoxikationen

Intensivüberwachung ist erforderlich.

Giftentfernung durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle. Als Laxans empfiehlt sich die anschließende Gabe von 1–2 Esslöffel Natriumsulfat in 250–500 ml lauwarmem Wasser. Ipecac ist kontraindiziert.

Kontrollierte, forcierte Diurese, Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse.

Intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) in Dosen, die der eingenommenen Menge an Isoniazid entsprechen. Dabei ist zu beachten, dass Pyridoxin in Dosen über 10 g ebenfalls eine periphere Polyneuropathie verursachen kann. Bei unbekannter Isoniazid-Menge sollten bei Erwachsenen 5 g Pyridoxin i. v. langsam über 30–60 min infundiert werden.

Sedierung mit kurzwirksamen Barbituraten oder Diazepam. Eine Therapie mit Phenytoin muss vermieden werden. Zur Behandlung von therapieresistenten Krampfanfällen nach Intoxikation mit 18 g Isoniazid wurde auch die i. v.-Gabe von Thiopental (Gesamtdosis ca. 3,5 g) erfolgreich angewandt.

Behandlung der metabolischen Azidose mit Natriumbicarbonat. Elektrolyt-Kontrolle und -Ausgleich

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Überdosierung: Bei längerer täglicher Einnahme von Pyridoxin in Dosen \geq 500 mg können schwere neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AC51

Isoniazid:**Wirkmechanismus**

Isoniazid ist eine synthetische, bei üblicher Dosierung *in vivo* antituberkulös-wirksame Substanz mit vor allem bakterizidem Effekt auf proliferierende, extrazelluläre und intrazelluläre Keime und deutlich geringerem bakteriostatischem Effekt.

Isoniazid führt zu einer multifaktoriellen Störung der bakteriellen Homöostase. Der wichtigste Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Mykolsäuresynthese. Nach passiver Diffusion durch die mykobakterielle Zellwand erfolgt die Umwandlung von Isoniazid zum aktiven Isonicotinoylradikal durch die zytoplasmatische Katalase/Peroxidase KatG. Durch kovalente Bindung des INH-Radikals an NAD⁺ kommt es zur Bildung von INH-NAD⁺-Addukten, welche die Enoyl-ACP Reduktase InhA inhibieren. InhA gehört zum bakteriellen Fettsäuresynthasekomplex II und ist für den

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
					Eosinophilie, Knochenmarksdepression mit z. B. Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, sideroachrestische, hämolytische und megaloblastäre Anämie, Pyridoxinmangelanämie, Auftreten einer hämorrhagischen Diathese durch Vasculitiden, Immunthrombopenien und humorale Gerinnungsstörungen, Panmyelopathie (aplastische Anämie)
Erkrankungen des Immunsystems					
					Exanthema ^a , pellagraähnliche Hautsymptome, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Fieber, Asthma, Myalgien und Arthralgien, Quincke-Ödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Lupus erythematoses
Endokrine Erkrankungen					
				Hypoglykämie	Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom) und Hypophysenvorderlappen ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
					Psychische Störungen (Reizbarkeit, Ängstlichkeit), Konzentrationsschwäche, Depression, Psychosen (maniform, kataton oder paranoid)
Erkrankungen des Nervensystems					
	Periphere Polyneuropathie mit Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel				Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Lethargie
Augenerkrankungen					
					Optikusneuritis, Diplopie, Strabismus
Herzerkrankungen					
					Herzrhythmusstörungen, Blutdruck-Dysregulation mit Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Obstipation, Aufstoßen, Völlegefühl, Erbrechen)				Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen					
Anstieg der Transaminasenaktivität		Hepatitis			Akute Hepatitis (in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
	Muskelzittern				Rheumatoide Symptome (Gelenke und Muskulatur), Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
					Glomerulonephritis ^c

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
			Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittellexantherm mit Eosinophilie und systemischen Symptomen		
Gefäßerkrankungen					
					Vaskulitis

^a u. a. akneiform besonders bei jüngeren Patienten

^b mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. gonadotropen Störungen/Gynäkomastie beim Mann

^c meist reversibel

letzten Schritt der Fettsäurebiosynthese zuständig. Durch die Inhibierung können langkettige Fettsäuren wie Mykolsäuren nicht mehr synthetisiert werden.

Das ausschließliche Vorkommen der Mykolsäure in Mykobakterien erklärt die hohe Selektivität der antimykobakteriellen Wirksamkeit von Isoniazid. Die gebildeten INH-NAD⁺-Addukte können möglicherweise die Aktivität weiterer Enzyme des Fettsäuresynthesekomplexes, wie die β -Ketoacyl-ACP Synthase KasA und des Nukleinsäurestoffwechsels, wie die Dihydrofolatreduktase DHFR beeinflussen.

Neben der antimykobakteriellen Wirkung greift Isoniazid in den körpereigenen Pyridoxin-Stoffwechsel ein und beeinflusst dadurch komplexe katalytische Reaktionen, die u. a. die Biosynthese von Neurotransmittern (GABA, Serotonin und Catecholaminen) beeinträchtigen. Diese biochemische Reaktion mit der Folge eines Vitamin B₆-Mangels wird in Zusammenhang gebracht mit der zentralen und peripheren Neurotoxizität von Isoniazid.

Isoniazid kann in der Behandlung der Tuberkulose nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, da sich unter Monotherapie bereits nach zwei bis drei Monaten Sekundär-Resistenzquoten von 46–89 % finden und nach sechs bis acht Monaten eine nahezu 100%ige Resistenz der Erreger vorliegt.

Sekundäre Resistenz kann sich darüber hinaus als Folge einer insuffizienten Mehrfachtherapie mit Resistenzen gegen einzelne Therapiepartner sowie durch eine ungenügende Dosierung entwickeln.

Wirkungsspektrum

Isoniazid hemmt das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* im Bereich von 0,05–0,20 μ g/ml (minimale tuberkulostatische Konzentration: 0,025–0,05 μ g/ml). Die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den Standard-Referenz-Stamm *M. tuberculosis* H37 RV beträgt 0,05 μ g/ml. Stämme werden als sensitiv bezeichnet, wenn die MHK < 0,20 μ g/ml beträgt.

Eine Wirksamkeit gegenüber anderen Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen besteht nicht.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*

Isoniazid zeigt gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* einen konzentrationsabhängigen bakteriziden Effekt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration ab.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (u. a. *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*) gegenüber Isoniazid variiert örtlich und im Verlauf der Zeit.

Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 9,1 % im Jahr 2013 an.

Dies bedeutet, dass *Mycobacterium tuberculosis* üblicherweise empfindlich gegenüber Isoniazid ist. In jedem Fall sollte bei der Wahl des Therapieregimes eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Pyridoxin, ein essenzieller Wirkstoff, ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nicht-oxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Aminobuttersäure-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Pyridoxin greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Pyridoxin die α -Amino- β -ketoaldehyd-Säurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

Eine analgetische Wirkung wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

Vorkommen, Bedarfsdeckung, Mangelerscheinungen:

Die natürlich vorkommenden Formen von Pyridoxin (Vitamin B₆): Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin, sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet.

Pyridoxin wird überwiegend im Muskel gespeichert. Der Bedarf an Pyridoxin hängt im Wesentlichen vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Es wird eine Pyridoxin-Zufuhr von 0,02 mg pro Gramm Nahrungsprotein empfohlen. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Pyridoxin-Zufuhr für Männer von 2,3 mg pro Tag, für Frauen von 2,0 mg pro Tag erforderlich. Ein Mehrbedarf besteht in Schwangerschaft und Stillzeit, er kann u. a. bei andauernder Anwendung von Arzneimitteln, Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen entstehen.

Ein reiner Pyridoxin-Mangel ist beim Menschen selten, er ist häufig verbunden mit einer Unterversorgung weiterer Vitamine des B-Komplexes. Die Pyridoxin-Bedarfsdeckung ist bei verschiedenen Risikogruppen wie z. B. mangelernährte Patienten, Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit, HIV-Patienten, Patienten mit Diabetes oder Niereninsuffizienz sowie bei Schwangeren und Stillenden nicht immer gesichert. Die klinischen Symptome eines Pyridoxin-Mangels sind sehr unterschiedlich, unter Therapie mit Hydrzidhaltigen Arzneimitteln können sie sich als periphere Neuropathie darstellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Isoniazid:

Resorption

Isoniazid wird überwiegend im Dünndarm rasch zu mehr als 80 % resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 1–2 Std. erreicht. Resektionen von Magen und Duodenum haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit; nur bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die Resorption erniedrigt. Zur besseren Wirksamkeit ist die Gesamtdosis Isoniazid in einer Einzeldosis morgens nüchtern zu verabreichen. Maximale Serumkonzentration 1–2 Stunden nach oraler Gabe von 5 mg Isoniazid pro kg Körpergewicht: bei Langsamacety-

lierern 5 mg/l abfallend auf 1 mg/l nach 6 Stunden mit einer $t_{1/2}$ von ca. 2,5 Stunden; bei Schnellacetylierern (s. u.) 3,5 mg/l, abfallend auf weniger als 0,2 mg/l nach 6 Stunden mit einer $t_{1/2}$ von ca. 1 Stunde.

Verteilung

Es konnte keine signifikante Bindung an Serumproteine festgestellt werden. Isoniazid wird auf alle extra- und intrazellulären Körperflüssigkeiten verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $0,61 \pm 0,11$ %/kg Körpergewicht. Cerebrospinalflüssigkeit, Pleuraerguss und Speichel enthalten den Plasmakonzentrationen vergleichbare Isoniazid-Mengen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Haut und Lunge gefunden. Isoniazid penetriert in kaseöses nekrotisches Gewebe und in die Alveolarmakrophagen. Die erreichten Konzentrationen liegen für mindestens 5 Std. über der minimalen Hemmkonzentration. Die Penetration des Isoniazid in periphere Nervenzellen wurde experimentell nachgewiesen.

Isoniazid dringt gut in Phagozyten (Makrophagen) ein, so dass auch phagozytierte Mykobakterien erfasst werden können. Isoniazid diffundiert bei intakten Meningen zu 15–30% in den Liquorraum (ca. 1 Stunde nach der Gabe), bei Meningitis können die Konzentrationen 40–100% der Serumwerte betragen.

Biotransformation und Elimination

Isoniazid wird in der Leber durch Acetylierung und Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Innerhalb von 24 Std. werden 75–95% einer Isoniazid-Dosis überwiegend als Metaboliten neben freiem Isoniazid über die Niere ausgeschieden. Die Rate der Acetylierung wird durch die Aktivität der N-Acetyl-Transferase bestimmt, welche genetisch determiniert ist und die menschliche Population in ‚schnelle und langsame Inaktiverer‘ (Schnell- und Langsamacetylierer) aufteilt. Die Rate der Acetylierung bestimmt die Höhe der Plasmakonzentration von Isoniazid und seine Halbwertszeit. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von aktivem Isoniazid bei Schnellacetylierern beträgt etwa 30–50% derjenigen bei Langsamacetylierern.

Schnellacetylierer scheiden überwiegend Metaboliten aus und nur wenig unverändertes Isoniazid. Langsamacetylierer scheiden neben Metaboliten auch in größerem Umfang unverändertes Isoniazid aus. Terminale Halbwertszeiten (HWZ) für Isoniazid bei Schnellacetylierern: ca. 1–1,5 Std., bei Langsamacetylierern: ca. 2,5–4 Std. Ca. 40% der Bevölkerung der Bundesrepublik und ca. 80–90% der Japaner, Chinesen und Eskimos sind sog. Schnellacetylierer.

Für Isoniazid ist Acetylierung der quantitativ wichtigste Schritt in der metabolischen Elimination. Bei Schnellacetylierern wird Isoniazid 5–6-fach schneller umgesetzt als bei Langsamacetylierern. Das entstandene Acetyloniazid wird zu Isonicotinsäure bzw. zu Monoacetylhydrazin abgebaut. Zur renalen Elimination wird Isonicotinsäure zum überwiegenden Teil an Glycin gebunden. Die Rate für diese Konjugation ist individuell verschieden, aber unabhängig vom Inaktivierungsweg. Monoacetylhydrazin wird vom gleichen polymorphen N-Acetyl-

Transferasesystem wie Isoniazid selbst zu Diacetylhydrazin umgebaut. Entsprechend ist auch hier die Rate bei sog. Schnellacetylierern signifikant (ca. 4-fach) höher als bei Langsamacetylierern. Quantitativ weniger bedeutsam ist die Umwandlung von Isoniazid in Pyruvat-Hydrazon bzw. in α -Ketoglut-Hydrazon.

Der wichtigste Metabolit in toxischer Hinsicht scheint das Monoacetylhydrazin zu sein, weil dessen reaktive, elektrophile Umwandlungsprodukte als Substrat für mikrosomale Enzyme in der Leber dienen können, und dabei toxische Intermediärprodukte entstehen, die zu Lebernekrosen führen sollen. Die Frage, ob bei einem der beiden Phänotypen bzgl. der Geschwindigkeit der Acetylierung ein besonderes Risiko für diese Reaktion besteht, ist nicht endgültig geklärt.

Vom gleichen polymorphen Enzymsystem der N-Acetyl-Transferasen wird auch die Acetylierung anderer Stoffe, wie Sulfadimidine, Sulfapyridine usw. katalysiert, so dass deren Metaboliten im Urin zur einfachen Bestimmung des Phänotyps verwendet werden können.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Lebererkrankung ist die HWZ signifikant verlängert.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bei intakter Leberfunktion nicht erforderlich (s. a. Abschnitt 4.2). Die Gabe von Isoniazid sollte nach der Dialyse erfolgen. Isoniazid wird mäßig durch Hämodialyse (9,2% der initialen Dosis) und Peritonealdialyse (0,19 l/h in den ersten 6 Stunden) entfernt.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH₂OH-Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80% an Proteinen gebunden.

Der Körperbestand an Pyridoxin beträgt 40–150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7–3,6 mg und die tägliche Turnover-Rate 2,2–2,4%.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit ISOZID® comp. 300 mg N an 18 weiblichen und männlichen Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (200 mg Isoniazid i. v.):

Applikationsbedingungen: nüchtern

Siehe Tabelle

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung
Die gemessenen Werte der pharmakokinetischen Zielgrößen $AUC_{0 \rightarrow last}$, C_{max} und t_{max} zeigen im Vergleich zum i. v. applizierten Referenzpräparat (200 mg) die sehr hohe absolute Bioverfügbarkeit von ISOZID® comp. 300 mg N.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Isoniazid:

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung traten in verschiedenen Tierespezies (Ratte, Hund, Kaninchen) degenerative Leberveränderungen auf. (siehe Abschnitt 4.8.).

Beobachtungen aus mehreren *in vitro* und *in vivo* Testsystemen ergaben deutliche Hinweise auf eine Induktion von Genmutationen. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Isoniazid selber oder auf mögliche Verunreinigungen mit Hydrazin zurückzuführen sind. In gleichartigen Testsystemen liegen auch mehrfach negative Befunde vor. Das Risiko einer mutagenen Wirkung für den Menschen lässt sich zurzeit nicht hinreichend sicher bewerten.

Bei Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Isoniazid wurde bei Mäusen (keiner anderen Spezies) die Induktion von Lungentumoren berichtet. Langjährige Beobachtungen über die Auswirkungen der Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention mit Isoniazid ergaben keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung der Substanz beim Menschen.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Pyridoxin/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100–107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Pyridoxindosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene und tumorerzeugende

	ISOZID® comp. 300 mg N		Referenzpräparat	
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
Maximale Plasmakonzentration C_{max} [μ g/ml]:	7,27	2,23	5,92	1,47
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0 \rightarrow last}$ [μ g.h/ml]:	26,8	10,4	17,0	6,70
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]:	0,57	0,52	0,42	0,02

gende Effekte von Pyridoxin nicht zu erwarten.

Pyridoxin ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Pyridoxin ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Pyridoxin. Bei männlichen Ratten führte die Gabe sehr hoher Pyridoxin-Dosen zu Spermatogeneschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

ISOZID® comp. 100/200/300 mg N

Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Copovidon, Crospovidon (Typ A, Ph. Eur.), Talkum, Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

ISOZID® comp. 200/300 mg N enthalten noch zusätzlich Farbstoff Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Blistern aus Aluminium/PVC-Folie

ISOZID® comp. 100 mg N:

OP 50 Tabletten

OP 100 Tabletten

AP 500 Tabletten

ISOZID® comp. 200 mg N:

OP 50 Filmtabletten

OP 100 Filmtabletten

AP 500 Filmtabletten

ISOZID® comp. 300 mg N:

OP 50 Filmtabletten

OP 100 Filmtabletten

AP 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150 – 151
14199 Berlin
phone +49 30 338427-0
e-mail info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ISOZID® comp. 100 mg N: 6192956.00.00

ISOZID® comp. 200 mg N: 6192979.00.00

ISOZID® comp. 300 mg N: 6192979.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt