

1. Bezeichnung der Arzneimittel

ISOZID® comp. 100 mg N
ISOZID® comp. 200 mg N
ISOZID® comp. 300 mg N
ISOZID® comp. 400 mg N

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

ISOZID® comp. 400 mg N:

1 Filmtablette enthält
400 mg Isoniazid
80 mg Pyridoxinhydrochlorid

3. Darreichungsform

ISOZID® comp. 100 mg N: Tabletten,
ISOZID® comp. 200/300/400 mg N: Filmtabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Chemotherapie aller Formen und Stadien der Tuberkulose, immer in Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Mitteln.

Chemoprophylaxe der Tuberkulose bei nichtinfizierten, tuberkulinnegativen Exponierten.

Chemoprävention der Tuberkulose bei gefährdeten Patienten mit festgestellter Tuberkulinkonversion oder bei Tuberkulin-positivität ohne klinische oder sonstige tuberkulose-spezifische Befunde.

Die fixe Kombination von Isoniazid und Pyridoxin (Vitamin B₆), wie sie in ISOZID® comp. 100/200/300/400 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 Neuritis besteht (s.a. **4.8 Nebenwirkungen** und **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**).

Die offiziellen Richtlinien für den Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Isoniazid:

Die Höhe der Dosierung von Isoniazid ist abhängig vom Lebensalter und Körpergewicht des Patienten. Es gilt folgende Dosierungsvorschrift:

Erwachsene:

5 mg (3–8 mg)/kg KG als Einmaldosis, wobei die Tagesmaximaldosis von

0–5 Jahre (Körpergewicht ca. 5–19 kg): 10–8 mg/kg KG

Körpergewicht [kg]	Isoniazid [mg/Tag]	Zahl der Tabletten bzw. Filmtabletten/Tag
5	50–40	½ Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
10	100–80	½ Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 1 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
15	150–120	½ Ftbl. ISOZID® comp. 300 mg N oder 1½ Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
19	190–152	½ Ftbl. ISOZID® comp. 400 mg N oder 1 Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 2 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N

6–9 Jahre (Körpergewicht ca. 20–29 kg): 8–7 mg/kg KG

Körpergewicht [kg]	Isoniazid [mg/Tag]	Zahl der Tabletten bzw. Filmtabletten/Tag
20	160–140	½ Ftbl. ISOZID® comp. 300 mg N oder 1½ Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
25	200–175	½ Ftbl. ISOZID® comp. 400 mg N oder 1 Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 2 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
29	232–203	½ Ftbl. ISOZID® comp. 400 mg N oder 1 Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 2 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N

10–14 Jahre (Körpergewicht ca. 30–52 kg): 7–6 mg/kg KG

Körpergewicht [kg]	Isoniazid [mg/Tag]	Zahl der Tabletten bzw. Filmtabletten/Tag
30	210–180	½ Ftbl. ISOZID® comp. 400 mg N oder 1 Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 2 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
40	280–240	1 Ftbl. ISOZID® comp. 300 mg N oder 3 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
52	364–312	1 Ftbl. ISOZID® comp. 300 mg N oder 3 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N

300–400 mg bei täglicher Therapie nicht überschritten werden sollte.

Dies entspricht den folgenden Dosierungen:

Isoniazid [mg/Tag]	Zahl der Tabletten bzw. Filmtabletten/Tag
300	1 Ftbl. ISOZID® comp. 300 mg N oder 1½ Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 3 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N
400	1 Ftbl. ISOZID® comp. 400 mg N oder 2 Ftbl. ISOZID® comp. 200 mg N oder 4 Tbl. ISOZID® comp. 100 mg N

Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr:

5–10 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis, auch hier gilt, dass die Tagesmaximaldosis von 300–400 mg bei täglicher Therapie nicht überschritten werden sollte.

Abhängig vom Lebensalter gilt folgende Dosierungsvorschrift:

0–5 Jahre (Körpergewicht ca. 5–19 kg):
10–8 mg/kg KG

Dies entspricht beispielhaft den folgenden Dosierungen:

Siehe Tabelle

6–9 Jahre (Körpergewicht ca. 20–29 kg):
8–7 mg/kg KG

Dies entspricht beispielhaft den folgenden Dosierungen:

Siehe Tabelle

10–14 Jahre (Körpergewicht ca. 30–52 kg):
7–6 mg/kg KG

Dies entspricht beispielhaft den folgenden Dosierungen:

Siehe Tabelle

15–18 Jahre: 6–5 mg/kg KG (Körpergewicht ca. 53 kg und mehr)
Max. TD 300–400 mg:
siehe Dosierung Erwachsene.

Bei intermittierender Behandlung (2–3 Dosen pro Woche) – eventuell unter geregelter Aufsicht in Fällen nicht gesicherter Compliance – muss die Einzeldosis für Erwachsene auf 15 mg/kg KG mit einer maximalen Tagesdosis von 900 mg erhöht werden. Dies entspricht einmal 3 Filmtabletten ISOZID® comp. 300 mg N.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Dosisreduktion ist selbst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht erforderlich, selbst bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 10 ml/min wird die empfohlene Normaldosis von 300–400 mg/Tag in der



Regel gut toleriert. Allerdings wird eine Dosisreduktion auf 100–200 mg INH pro Tag bei Langsamacetylierern empfohlen (lebertoxische Metaboliten können weiter umgewandelt werden und kumulieren). Bei Dialysepatienten kann eine Dosisreduktion auf 200 mg sinnvoll sein, doch sollten bei diesen Patienten Serumspiegelbestimmungen erfolgen. Die Talspiegel 24 Std. nach Applikation, also vor der nächsten Dosis, sollten unter 1 mg/l liegen.

Dosierung bei chronischen Lebererkrankungen:

Eine Dosisreduktion auf 100–200 mg wird empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung:

Isoniazid ist ein Standardtherapeutikum zur Behandlung der Tuberkulose und Mittel der 1. Wahl. Wegen der ausgeprägten Tendenz zur Resistenzentwicklung ist Isoniazid zur Therapie der Tuberkulose nur in Kombination mit anderen Tuberkulostatika und nur nach entsprechender Resistenztestung anzuwenden.

In ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N liegt eine Kombination von Isoniazid mit Pyridoxin (Vitamin B₆) in einem Mengenverhältnis von 5:1 vor. Pyridoxin trägt zur Verträglichkeit des Isoniazids bei, da Isoniazid in den körpereigenen Vitamin B₆-Stoffwechsel eingreift. Die Kombination beider Substanzen sollte bevorzugt bei den Patienten angewandt werden, bei denen ein Vitamin B₆-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuritis besteht (s. a. **4.8 Nebenwirkungen**). Eine besondere Risikogruppe für diese Indikationen stellen z. B. ältere und/oder einseitig, mangel- oder unterernährte Patienten, Patienten mit chronischem Alkoholmissbrauch, Diabetiker und Langsamacetylierer dar (s. a. entsprechende Hinweise zu Schwangerschaft und Stillzeit).

Die Dauer der Anwendung von Isoniazid wird vom behandelnden Arzt im Einzelfall zu entscheiden sein und ist abhängig vom angewendeten Kombinationsregime und vom Heilungsverlauf.

Zur Chemoprophylaxe wird Isoniazid ohne weitere Kombination mit antimykobakteriell wirksamen Substanzen eingesetzt, die Therapie dauert richtet sich nach der Dauer der Exposition, eine ausreichend lange Nachbehandlungsdauer, die bis zu 6 Monate andauern kann, ist erforderlich.

Zur Chemoprävention wird Isoniazid in der Regel über 6 Monate ebenfalls ohne weitere Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Substanzen angewendet.

Zur Chemotherapie ist Isoniazid nur in Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Substanzen nach entsprechender Resistenztestung anzuwenden. Je nach Art des Kombinationspartners beträgt die Dauer der Chemotherapie, abhängig vom Verlauf der Erkrankung, mindestens 6–12 Monate.

Nach Genuss von Kohlenhydraten kann die Aufnahme von Isoniazid in den Körper (Resorption) herabgesetzt sein. Deshalb sollte nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten die Einnahme von Isoniazid um eine halbe Stunde verschoben sein.

Auch könnten die in einigen Speisen (z. B. Thunfisch, Käse) enthaltenen Monoamine zu Unverträglichkeiten führen, da INH die Histaminase hemmt.

4.3 Gegenanzeigen

ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N darf wegen seines Gehalts an Isoniazid nicht angewendet werden bei Patienten mit

- bestehenden, schweren Leberschäden (akute Lebererkrankungen, wie z. B. akute Hepatitis; Verschlussikterus, Zirrhose),
- Polyneuropathien, Psychosen und cerebralen Anfallsleiden,
- Störungen der Hämostase und Hämopoese,
- Isoniazid-Allergie,

Während der Therapie muss auf den Genuss von Alkohol verzichtet werden.

Siehe auch **4.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Isoniazid ist geboten,

- wenn bei vorangegangener Isoniazidbehandlung Leberschäden beobachtet wurden,
- bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, schweren Nierenschäden, leichteren Störungen des Zentralnervensystems,
- bei Diabetikern

sowie bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika, Benzodiazepinen und Paracetamol (vgl. **4.5 Wechselwirkungen**).

Die Alkoholverträglichkeit ist bei gleichzeitiger Anwendung von INH vermindert.

Vorsichtige Dosierung von ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N ist angebracht bei alten Menschen, Alkoholkranken und bei Diabetikern, da die Nebenwirkungsrate mit zunehmendem Lebensalter und vorbestehender Disposition zu den o. g. Nebenwirkungen steigt.

Kontrollen von Leberfunktion, Blutbild und neurologischem Status sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Gelegentlich und zwar besonders zu Beginn der Therapie können Leberschäden (Isoniazid-Hepatitis) auftreten. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Transaminasen – besonders bei Behandlungsbeginn – erforderlich. Bei Initialsymptomen einer Hepatitis ist INH sofort abzusetzen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Isoniazid ist geboten bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen.

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann dieses Arzneimittel das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Sollte in Einzelfällen periphere Neuritiden auftreten, obwohl ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N 20/40/60/80 mg Vitamin B₆ zur optimalen Vorbeugung dieser Nebenwirkung enthält, so bilden sich diese unter

zusätzlicher Verabreichung einer höheren Dosis Vitamin B₆ zurück.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen erfordern das sofortige Absetzen von ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N und u. U. die sofortige Einleitung der erforderlichen Notfallmaßnahmen wie Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isoniazid:

Wirkung von Isoniazid auf andere Arzneistoffe:

Alkohol:

Bei gleichzeitiger Anwendung des INH gehäuftes Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen.

Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Primidon):

INH verzögert den Abbau dieser Antiepileptika, besonders bei Langsamacetylierern.

Cortison:

Störungen des Cortison-Abbaus bei gleichzeitiger INH-Gabe möglich.

Diazepam, Triazolam (Benzodiazepine):

Bei gleichzeitiger Anwendung von INH Verlängerung der Halbwertszeit und reduzierte Clearance von Diazepam und Triazolam.

Disulfiram:

gegenseitige Beeinflussung möglich (ZNS-Nebenwirkungen).

Enfluran, Isofluran und Sevofluran:

Durch Isoniazid kommt es zu beschleunigter hepatischer Metabolisierung von Enfluran, Isofluran und Sevofluran und zu erhöhten Fluorid-Plasmakonzentrationen. Erhöhte Hepatotoxizität ist nicht auszuschließen.

Haloperidol:

Klinisch relevante Erhöhung der Haloperidolspiegel, Monitoring und Dosisanpassung sind erforderlich.

Levodopa:

Bei Anwendung zusammen mit INH kann es zu motorischer Unruhe, Tremor und zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik kommen.

MAO-Hemmer (Antidepressiva):

Verstärkung der Wirkung dieser Medikamente bei gleichzeitiger INH-Verabreichung.

Paracetamol:

Bei gleichzeitiger Gabe von INH wird die Paracetamol-Clearance erniedrigt.

Protonamid (PTH):

Blutspiegel von Protonamid werden bei gleichzeitiger INH-Gabe um ca. 70 % erhöht, weshalb die PTH-Dosis bei gleichzeitiger INH-Applikation auf durchschnittlich 500 mg täglich herabgesetzt werden kann, was bessere Verträglichkeit ohne Wirkungsverlust bedeutet.

Rifampicin, Pyrazinamid, Protonamid, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Paracetamol, Alkohol:

Bei gleichzeitiger Gabe von INH erhöhte Hepatotoxizität möglich.



Theophyllin:

INH-Dosis mehr als 5 mg/kg KG pro Tag kann Theophyllin-Blutspiegel anheben. Da es auch umgekehrte Angaben gibt, ist die Theophyllin-Blutspiegel-Bestimmung bei gleichzeitiger INH-Gabe angebracht.

Vitamin D:

INH verursacht eine Herabsetzung des Vitamin-D-Abbaus in der Leber.

Warfarin:

Bei Substanzen vom Cumarintyp ist infolge verzögerten Abbaus mit Wirkungsverstärkung und Blutungsneigung zu rechnen.

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Isoniazid:

p-Aminosalicylsäure, Procainamid:

Gleichzeitige INH-Verabreichung kann zu höheren INH-Blutspiegeln führen. Verlängerung der Halbwertszeit des INH.

Alkohol:

Abnahme der Serumhalbwertszeit von INH.

Aluminium-magnesium-silicathydrat, Aluminium-magnesium-hydroxid und ähnliche Antazida:

Herabsetzung der INH-Resorption.

Analeptika, Alkohol:

Bei gleichzeitiger INH-Verabreichung gehäuftes Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen.

Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Primidon):

Bei gleichzeitiger INH-Verabreichung erhöhte INH-Spiegel.

Chlorpromazin, Fenyramidol:

Der INH-Abbau kann verzögert werden.

Corticosteroide:

Absenkung der Isoniazid-Spiegel durch Prednisolon, vor allem bei Schnellinaktivieren, mit vermutlich generell geringer klinischer Relevanz, jedoch in Einzelfällen evtl. zu beachten.

Cycloserin/Terizidon:

In Kombination mit INH erhöhte Krampfbereitschaft möglich.

Insulin:

Resorption von INH verstärkt und Gewebekonzentration verändert.

MAO-Hemmer (Antidepressiva):

Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte INH-Spiegel.

Propanolol:

Erhöhung des Isoniazid-Spiegels mit vermutlich generell geringer klinischer Relevanz, jedoch in Einzelfällen evtl. zu beachten.

Salicylate:

Erhöhung der Isoniazid-Konzentrationen durch Hemmung seines Abbaus.

Vitamin B₆:

Wirkung von Vitamin B₆ auf andere Arzneistoffe:

L-Dopa: therapeutische Dosen von Vitamin B₆ können die Wirkung von L-Dopa abschwächen.

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Vitamin B₆:

INH: unter INH-Therapie kommt es zu verstärkter Ausscheidung von Vitamin B₆ im Urin.

4.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N 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, so dass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten für ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N verfügbar. Für Isoniazid lassen tierexperimentelle Studien nicht auf schädliche Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung schließen (siehe 5.3).

Isoniazid geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den maternalen Blutspiegeln.

Die Anwendung von ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses erfolgen.

Wegen der in einzelnen Fällen aufgetretenen Enzephalopathien sollten Isoniazid-haltige Arzneimittel in der Schwangerschaft nur zusammen mit Pyridoxin gegeben werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann dieses Arzneimittel das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Isoniazid:

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und treten bei Tagesdosen von 300–400 mg relativ selten auf. Bei höheren Dosen steigt die Inzidenz von Nebenwirkungen deutlich an.

Wirkungen auf das Nervensystem:

Gelegentlich bis häufig (0,1 % bis 10 %) kommen unter INH-Therapie folgende Nebenwirkungen vor: Zentralknervöse Störungen mit Schwindel, Kopfschmerzen und psychischen Veränderungen, u. a. mit Beeinträchtigung der Merkfähigkeit und des Reaktionsvermögens, Überreizung, Verlust der Selbstkontrolle, periphere Neuritiden und Polyneuropathien, epileptiforme Krampfanfälle, besonders bei cerebralem Anfallsleiden in der Anamnese. Optische Neuropathien werden selten beschrieben (0,01 % bis weniger als 0,1 %) (s. a. 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wirkungen auf die Leberfunktion:

Erhöhung der Enzymaktivitäten von AST (SGOT) und ALT (SGPT) sowie von Bilirubin, die sich unter Therapie häufig wieder norma-

lisieren, ist sehr häufig (ca. 10 %). Hepatitis mit und ohne Ikterus ist sehr selten (< 0,01 %).

Hepatotoxische Nebenwirkungen nehmen mit höherem Lebensalter, bei Patienten mit bereits bestehenden Leberschäden und bei Alkoholabusus zu. Die Kombination mit Rifampicin soll das Risiko vergrößern. Ob der Phänotyp der Isoniazid-Acetylierung (Langsam- oder Schnellinaktivierer) einen Risikofaktor darstellt, ist möglich, jedoch nicht gesichert. Die relativ selten auftretende Isoniazid-induzierte Hepatitis, die klinisch von einer Virushepatitis kaum zu unterscheiden ist, manifestiert sich meistens in den ersten 4–8 Wochen der Therapie. Wesentlich mehr Patienten leiden lediglich unter einer reversiblen Erhöhung der Transaminasen und des Serumbilirubins, die sich auch unter Weiterbehandlung mit Isoniazid zurückbilden können. Leberfunktionstests sollten vor Beginn der Behandlung und während der Therapie in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Für die Isoniazid-bedingten Leberschäden werden reaktive, elektrophile Umwandlungsprodukte des Isoniazid-Metaboliten Acetylhydrazin verantwortlich gemacht.

Wirkungen auf die Nierenfunktion:

Gelegentlich (0,1 % bis < 1 %) können eine vorübergehende Mikrohämaturie und Eiweißspuren im Harn auftreten. Sie sind Ausdruck minimaler Nierenschäden und haben keine therapeutischen Konsequenzen.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt:

Gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe oder Obstipation sowie Aufstoßen, Völlegefühl und Erbrechen treten selten auf (0,01 % bis < 0,1 %) und können auch Anzeichen einer beginnenden Leberstörung sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich (< 1 %) treten Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlicher Schweregrade auf mit Symptomen wie Fieber, Hauteruptionen, Exanthen, Lymphdrüenschwellungen; Lupus erythematodesähnliche Reaktionen sowie Herxheimersche Reaktion unmittelbar nach Therapiebeginn sind selten (0,01 % bis < 0,1 %).

Bei Auftreten von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N sofort abgebrochen werden (s. a. 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wirkungen auf Blut und Blutbestandteile

Blutbildungsstörungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, seltener Agranulozytosen oder Eosinophilie) treten selten auf (0,01 % bis < 0,1 %). Regelmäßige Blutbildkontrollen (alle 4 Wochen) sind erforderlich. Vereinzelt kann Blutungsneigung durch Gefäßwandschädigung, meist bei höherer Dosierung, auftreten.

Wirkungen auf Drüsen mit innerer Sekretion

Gelegentlich (0,1 % bis < 1 %) wird über eine Gynäkomastie berichtet.



Selten wird über Pankreatitis berichtet (0,01 % bis < 0,1 %).

Sonstige Nebenwirkungen: Pellagra:

Selten (0,01 % bis < 0,1 %) verursacht Isoniazid bei alleiniger Anwendung ein pellagraähnliches Syndrom, vor allem bei unterernährten oder einseitig vegetarisch ernährten Patienten. Es kann durch die zusätzliche Gabe von Vitamin B₆ vermieden bzw. behandelt werden.

In einem Einzelfall kam es zu Haarausfall während der Therapie mit Isoniazid.

Vitamin B₆:

Keine bekannt.

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

Symptome der Intoxikation

Isoniazid:

Die Symptome bei Überdosierung oder akuter Intoxikation sind:

bei unerklärlichen Anfällen, Krämpfen und gleichzeitiger Acidose muss INH-Vergiftung vermutet werden. In der Literatur sind folgende Symptome häufig erwähnt: Kopfschmerzen, Übelkeit, Unruhe, Schwäche, Erbrechen, Visionen, lallende Sprache. Kollaps, tonisch-klonische Krämpfe, Streckkrämpfe der Extremitäten, Zungenbiss, Urinabgang, Hände in Pfötchenstellung, Unterkühlung, Tachykardie, Atemlähmung, Cyanose, Azidose, Koma. Teils Hyperreflexie, teils Arreflexie, teils Babinski-Zeichen, Patellarsehnenreflex kann fehlen, Rechtsabweichen des Blickes. Hypoglykämie, Leukozytose, vermehrte Ausscheidung von Pyridoxin, Pyruvat, alpha-Ketoglutarat, teils Albuminurie, teils Oligo- oder Anurie.

Die eingenommene INH-Dosis kann nicht prognostisch gewertet werden: nach Literaturangaben hat ein Patient die Dosis von 30 g INH überlebt, ein anderer ist nach Einnahme von 3 g INH gestorben; ungünstigere Prognose bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol.

Vitamin B₆:

Überdosierung: Bei längerer täglicher Einnahme (2 Monate) von Vitamin B₆ in Dosen über 1 g können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

Therapie von Intoxikationen

- Gifentfernung (u. U. Hämodialyse)
- Parenterale, vorzugsweise intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) initial bei Erwachsenen z.B. 5 g, die Dosis von Pyridoxin sollte mindestens der aufge-

nommenen Menge an Isoniazid entsprechen.

- Gabe von Antikonvulsiva
- Acidoseausgleich, Sedierung, ggf. Beatmung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Angabe des ATC-Codes:

JO4AC51

Isoniazid:

Isoniazid ist ein Standardtherapeutikum zur Behandlung der Tuberkulose. Es wirkt spezifisch bakterizid auf proliferierende Mykobakterien, auf ruhende oder langsam wachsende Keime lediglich bakteriostatisch. Die Wirksamkeit auf intra- und extrazelluläre Erreger ist gleich hoch.

Wirkungsmechanismus:

Isoniazid beeinträchtigt *in vitro* den Zellwandstoffwechsel und vermutlich auch den Nukleinsäurestoffwechsel sensibler Mykobakterien.

Mikrobiologisches Wirkungsspektrum:

Isoniazid hemmt das Wachstum von *Mykobakterium tuberculosis* und *Mykobakterium bovis*. Die Wirksamkeit gegenüber den sog. atypischen Mykobakterien ist gering. Keime mit einer minimalen Hemmkonzentration $\leq 0,2 \mu\text{g/ml}$ werden als sensibel bezeichnet.

Primäre Resistenz des *Mykobakterium tuberculosis* wird in den USA und Europa mit 2–4 % beobachtet, in anderen geographischen Regionen kann die primäre Resistenzrate höher liegen, was bei der Behandlung von Patienten aus dem inner- und außer-europäischen Ausland zu berücksichtigen ist. In Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz liegen die Resistenzraten wesentlich höher, wobei es sich eher um erworbene (Sekundär)-Resistenz durch vorausgegangene ineffektive Therapiemaßnahmen handelt.

Sekundäre Resistenz tritt vor allem bei Isoniazid-Monotherapie auf, sie kann schon innerhalb von 3 Monaten bei bis zu 60 % der bakteriell-positiven Tuberkuloseerkrankten eintreten, sie kann sich jedoch auch unter einer insuffizienten Mehrfachtherapie mit Resistenzentwicklung und Optimierung der Therapie mit dem Ziel, Keime in verschiedenen Stadien in den unterschiedlichen tuberkulösen Läsionen rasch zu reduzieren und effektiv zu eliminieren.

Vitamin B₆:

Vitamin B₆, ein essentieller Wirkstoff, ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nichtoxidativen 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-Trans-

aminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Aminobuttersäure-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B₆ greift an 4 verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert B₆ die α -Amino- β -keto-adipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

Eine analgetische Wirkung wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

Vorkommen, Bedarfsdeckung, Mangelercheinungen:

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

Pyridoxin wird überwiegend im Muskel gespeichert. Der Bedarf an Vitamin-B₆ hängt im Wesentlichen vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Es wird eine Vitamin-B₆-Zufuhr von 0,02 mg pro Gramm Nahrungsprotein empfohlen. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin-B₆-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 Vitamin-B₆-Mangel ist beim Menschen selten, er ist häufig verbunden mit einer Unterversorgung weiterer Vitamine des B-Komplexes. Die Vitamin-B₆-Bedarfsdeckung ist bei verschiedenen Risikogruppen wie z. B. Jugendlichen, Schwangeren, Senioren nicht immer gesichert. Die klinischen Symptome eines Vitamin-B₆-Mangels sind sehr unterschiedlich, unter Therapie mit Hydrazid-haltigen 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 Plasmakonzentrationen sind nach 1–2 Std. maximal. Resektionen von Magen und Duodenum haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit; nur bei Gabe von Antacida bzw. gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die Resorption erniedrigt. Zur besseren Wirksamkeit sollte Isoniazid in einer einzigen Gabe pro Tag verabreicht werden. Bei oraler Applikation von 300 mg Isoniazid beträgt die Serumkonzentration nach 1–2 Std. bei Langsaminaktivierern durchschnittlich 3–9 mg/l, bei Schnellinaktivierern ist sie um 30–40 % niedriger.

Verteilung

Es konnte keine signifikante Bindung an Serumproteine festgestellt werden. Isoniazid wird auf alle extra- und intrazellulären Körperflüssigkeiten verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $0,61 \pm 0,11 \text{ l/kg}$ Körpergewicht. Cerebrospinalflüssigkeit (von Gesunden und Patienten mit tuberkulöser



Meningitis), Pleuraerguss und Speichel enthalten den Plasmakonzentrationen vergleichbare Isoniazid-Mengen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Haut und Lunge gefunden, so dass diese möglicherweise eine Art Depot darstellen. Isoniazid penetriert in kaseöses 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. Auch die Metaboliten Acetylisoniazid und Isonicotinsäure werden gleichmäßig verteilt.

Biologische Halbwertszeit

Die totale „body clearance“ unterscheidet sich aufgrund genetisch bedingter Unterschiede in der metabolischen Elimination bei den beiden resultierenden Phänotypen signifikant. Dies zeigt sich in den deutlich verschiedenen terminalen Halbwertszeiten (HWZ) für Isoniazid:

Schnellinaktivierer: 1 Std.
Langsaminaktivierer: 3 Std.

Elimination

Die Ausscheidung des Isoniazid erfolgt mit 70 % überwiegend renal. Ausgeschieden werden dabei freies Isoniazid und Metaboliten. Entsprechend der genetisch bestimmten Metabolisierung unterscheiden sich die Phänotypen Schnell- und Langsaminaktivierer im Anteil der einzelnen Metaboliten: Schnellinaktivierer scheiden überwiegend Metaboliten aus und nur wenig unverändertes Isoniazid. Langsaminaktivierer scheiden neben Metaboliten auch in großem Umfang unverändertes Isoniazid aus. Isoniazid verbindet sich mit dem körpereigenen Coenzym Pyridoxalphosphat zu Pyridoxal-Isonicotin-Hydraton. Diese Verbindung wird renal ausgeschieden.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Lebererkrankung ist die HWZ signifikant verlängert, was eine Anpassung der Dosis erforderlich macht.

Dialysierbarkeit

Isoniazid ist hämodialysierbar.

Metabolismus

Für Isoniazid ist Acetylierung der quantitativ wichtigste Schritt in der metabolischen Elimination. Bei Schnellinaktivierern wird Isoniazid 5–6fach schneller umgesetzt als bei Langsaminaktivierern. Das entstandene Acetylisoniazid 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 beim sog. Schnellinaktivierer signifikant (ca. 4fach) höher als beim Langsaminaktivierer. Quantitativ weniger bedeutsam ist die Umwandlung von Isoniazid in Pyruvat-Hydraton bzw. in α -Ketoglutar-Hydraton.

Der wichtigste Metabolit in toxischer Hinsicht scheint das Monoacetylhydrazin zu

	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

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung

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. In Deutschland soll der Anteil der Langsaminaktivierer in der Population 40–50 % betragen.

Vitamin B₆:

Pyridoxin, 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 CH_2OH -Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteinen gebunden.

Der Körperbestand an Vitamin B₆ beträgt 40–150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7–3,6 mg und die tägliche Turn-over-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

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. 100/200/300/400 mg N.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Isoniazid:

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

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 tumor erzeugendes Potential von Isoniazid wurde bei Mäusen (keiner anderen Spezies) die In-

duktion von Lungentumoren berichtet. Langjährige Beobachtungen über die Auswirkungen der Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention mit Isoniazid ergaben keine Hinweise auf eine tumor erzeugende Wirkung der Substanz beim Menschen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Vitamin B₆:

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B₆/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 Vitamin-B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene und tumor erzeugende Effekte von Vitamin B₆ nicht zu erwarten.

Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Vitamin B₆. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen Vitamin B₆ zu Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N
Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Copovidon, Crospovidon, Talkum, Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

ISOZID® comp. 200/300/400 mg N enthalten noch zusätzlich den Farbstoff Titan-dioxid E171.

6.2 Inkompatibilitäten

entfällt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N beträgt 3 Jahre.

ISOZID® comp. N Tabletten und Filmtabletten sollen nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

ISOZID® comp. 100/200/300/400 mg N

RIEMSER



6.4 Besondere Lagerungshinweise

Tabletten und Filmtabletten sind vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufzubewahren.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

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

ISOZID® comp. 400 mg N:

OP 50 Filmtabletten

OP 100 Filmtabletten

AP 500 Filmtabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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. Zulassungsnummer

ISOZID® comp. 100 mg N: 6192956.00.00

ISOZID® comp. 200 mg N: 6192979.00.00

ISOZID® comp. 300 mg N: 6192979.01.00

ISOZID® comp. 400 mg N: 6192979.02.00

9. Datum der Zulassung

22.02.2005

10. Stand der Information

06/2015

11. Verschreibungspflichtig

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt