



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISOZID® 0,5 N, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Isoniazid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 0,5 g Isoniazid.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

**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 nicht-infizierten, tuberkulin-negativen Exponierten.

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

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Isoniazid zu berücksichtigen.

Hinweis:

Isozid® 0,5 N wird zur Therapie der Tuberkulose bei Patienten angewendet, bei denen eine orale Einnahme nicht möglich oder eine Resorptionsstörung bekannt ist. Es sollte auf die orale Gabe umgestellt werden, sobald dies möglich ist.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Die erforderliche Dosis von Isoniazid wird individuell für Kinder, Jugendliche und Erwachsene nach unterschiedlichen Vorgaben ermittelt.

#### Erwachsene

Bei Erwachsenen wird die erforderliche Dosis Isoniazid in Abhängigkeit vom Körpergewicht ermittelt:

5 mg (4–6 mg)/kg Körpergewicht als Einzeldosis, wobei bei täglicher Gabe die Tagesmaximaldosis von 300 mg nicht überschritten und die Tagesminimaldosis von 200 mg nicht unterschritten werden sollte.

In der nachstehenden Tabelle wird die Menge an Isoniazid-Lösung (50 mg Isoniazid/ml, nach Auflösen von ISOZID® 0,5N, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) angegeben, die für die Zubereitung der Infusionslösung zu 100–250 ml isotonischer Natriumchloridlösung zugegeben wird. Bei Körpergewichten, die zwischen den angegebenen Werten liegen, können die ent-

sprechenden Tagesdosen mit Hilfe der Angaben in der Tabelle ermittelt werden.

### Zubereitung der Infusionslösung bei einer Tagesdosis von 5 mg (4–6 mg)/kg KG:

Die Isoniazid-Lösung enthält nach Auflösen von ISOZID® 0,5 N in 10 ml Wasser für Injektionszwecke 50 mg Isoniazid in 1 ml.

Körpergewicht [kg]	Tagesdosis [mg]	Isoniazid-Lösung [50 mg Isoniazid/ml]
40	200 (200–240)	4,0 (4,0–4,8) ml
45	225 (200–270)	4,5 (4,0–5,4) ml
50	250 (200–300)	5,0 (4,0–6,0) ml
55	275 (220–300)	5,5 (4,4–6,0) ml
60	300 (240–300)	6,0 (4,8–6,0) ml
65	300 (260–300)	6,0 (5,2–6,0) ml
70	300 (280–300)	6,0 (5,6–6,0) ml

### Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr

Die Dosis im Kindes- und Jugendalter kann sowohl körperoberflächenbezogen als auch altersabhängig ermittelt werden, daraus erklärt sich die mit steigendem Lebensalter fallende Dosis pro kg Körpergewicht.

**Körperoberflächenbezogen** gilt folgende Dosierungsvorschrift:  
200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

**Abhängig vom Lebensalter** gilt bei Kindern und Jugendlichen folgende Dosierungsvorschrift:

5–10 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamt-dosis, wobei die Tagesmaximaldosis von 300 mg bei täglicher Therapie nicht überschritten werden sollte.

0–5 Jahre: 10–8 mg/kg Körpergewicht  
6–9 Jahre: 8–7 mg/kg Körpergewicht  
10–14 Jahre: 7–6 mg/kg Körpergewicht  
15–18 Jahre: 6–5 mg/kg Körpergewicht

### Prophylaxe und Prävention:

Erwachsene: 300 mg für mindestens 9 Monate

Kinder: 5 mg/kg Körpergewicht täglich (max. 300 mg) für mindestens 9 Monate.

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei leichter bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion kann Isoniazid unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosis und unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wird selbst bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 10 ml/min die empfohlene Normaldosis von 300 mg/Tag, die gleichzeitig auch der Tageshöchst-dosis entspricht, in der Regel gut toleriert. Allerdings wird bei Langsam-acetylierern (s.a. Abschnitt 5.2) eine Dosisreduktion auf 100–200 mg Isoniazid pro Tag empfohlen, da die Isoniazid-Metaboliten renal ausgeschieden werden und bei schweren Nierenschäden mit verminderter Clearance eine Anreicherung der lebertoxischen Metaboliten möglich ist. Insgesamt ist eine Überwachung der Isoniazid-Serumspiegel zu empfehlen. Die Talspiegel sollten

24 Stunden nach der letzten Applikation, also vor der nächsten Dosis, unter 1 mg/l liegen.

Da Isoniazid durch Hämodialyse (73 % innerhalb von 5 Stunden) und durch Peritonealdialyse entfernt werden kann, sollte Dialysepatienten die Gesamtdosis Isoniazid erst nach Ende der Dialyse gegeben werden.

### Dosierung bei chronischen Lebererkrankungen:

Eine Dosisreduktion auf 100–200 mg wird empfohlen.

### Art und Dauer der Anwendung

Die Gabe von ISOZID® 0,5 N erfolgt als Infusion. ISOZID® 0,5 N, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst, die entstehende Isoniazid-Lösung hat eine Konzentration von 50 mg Isoniazid/ml. Anschließend werden 100–250 ml isotonische Natriumchloridlösung mit der erforderlichen Menge an Isoniazid-Lösung [50 mg Isoniazid/ml] versetzt, entsprechend der angegebenen Tagesdosis.

Die Infusionslösung muss unter sterilen Bedingungen hergestellt werden.

Isozid ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Restmengen sind zu verworfen. Die Infusionslösung muss vor Anwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.

Die Tagesdosis wird in einer Einzelgabe intravenös verabreicht. Die Dauer der Infusion soll 1 Stunde betragen.

Isozid® 0,5 N wird in bestimmten Fällen als Ersatz für die orale Darreichungsform angewendet (s.a. Abschnitt 4.1). Es sollte auf die orale Gabe umgestellt werden, sobald dies möglich ist.

Für die intermittierende Tuberkulose-therapie soll ISOZID® 0,5 N nicht angewendet werden, da hierzu keine pharmakokinetischen Daten vorliegen.

Isoniazid gehört als Mittel der 1. Wahl zu den Standardtherapeutika der Tuberkulose. Wegen der ausgeprägten Tendenz zur Resistenzentwicklung ist Isoniazid zur **Therapie** der Tuberkulose nur in Kombination mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika und nur nach entsprechender Resistenztestung anzuwenden.

Im Rahmen der **Standardtherapie** (Dauer: 6 Monate) wird in der achtwöchigen **Initialphase** mit Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin, in der viermonatigen **Stabilisierungsphase** mit Rifampicin kombiniert.

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

Die Dauer der **Chemoprophylaxe** richtet sich nach der Dauer der Exposition, eine ausreichend lange Nachbehandlungszeit, die bis zu 9 Monate andauern kann, ist erforderlich.

Die **Chemoprävention** wird in der Regel ebenfalls über 9 Monate durchgeführt.

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.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Isoniazid
- vorausgegangene Isoniazid-Hepatitis
- akute Lebererkrankungen
- Polyneuropathien
- Störungen der Hämostase und Hämatopoese

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Behandlung mit Isoniazid ist geboten

- wegen des Risikos einer schweren Hepatitis. Todesfälle sind beschrieben worden. Das Risiko einer Hepatitis ist altersabhängig (s. a. **Abschnitt 4.8**). Engmaschige, mindestens monatliche Kontrollen der Leberwerte sowie Befragung des Patienten zu Prodromalzeichen einer Hepatitis (z. B. Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen) sind erforderlich. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich bei Auftreten solcher Symptome unverzüglich an den Arzt zu wenden. Bei leichter Erhöhung der Transaminasen ist die Überwachung zu intensivieren. Der Beginn fällt meist in die ersten Behandlungsmonate, ohne darauf beschränkt zu sein. In der Regel kommt es unter fortgesetzter Therapie zur Rückbildung, steigende Werte zeigen jedoch eine progrediente Leberschädigung an. Bei Hinweisen darauf ist Isoniazid sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit Isoniazid erforderlich, darf diese erst nach dem vollständigen Abklingen der Symptomatik und Normalisierung aller Parameter erneut begonnen werden. Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung von Isoniazid unverzüglich beendet werden.
- wenn bei früherer Behandlung mit Isoniazid bereits eine passagere Erhöhung der Leberwerte aufgetreten ist.
- bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter, bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, schweren Nierenschäden, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wegen eines erhöhten Risikos für Krampfanfälle und Psychosen, bei Diabetikern und bei Alkoholabusus, da die Nebenwirkungsrate mit zunehmendem Lebensalter und bei vorbestehender Disposition zu den für Isoniazid bekannten Nebenwirkungen (s. a. **Abschnitt 4.8**) steigt.
- bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika, Benzodiazepinen und Paracetamol (s. a. **Abschnitt 4.5**).

Vor und während der Anwendung von Isoniazid sollten folgende Parameter regelmäßig kontrolliert werden: Leberenzyme einschließlich Cholestaseparameter, Serumkreatinin und komplettes Blutbild monatlich, neurologischer und psychiatrischer Status.

Während der Therapie muss auf die Aufnahme von Alkohol verzichtet werden, da Alkohol in Verbindung mit einer Isoniazidtherapie das Risiko einer Isoniazid-Hepatitis vergrößert.

Bei der Kombinationstherapie der Tuberkulose muss die additive hepatotoxische Wirkung der eingesetzten Kombinationspartner beachtet werden (s. a. **Abschnitt 4.5**).

Isoniazid greift in den körpereigenen Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel ein. Bevorzugt bei den Patienten, bei denen ein Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuritis besteht, sollte Isoniazid zur Prophylaxe und zur Therapie eines Vitamin-B<sub>6</sub>- Mangels mit Pyridoxin kombiniert werden (s. a. **Abschnitt 4.8**).

Die Anwendung von Isoniazid sollte immer unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Tuberkulose erfahrenen Arztes erfolgen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger **Alkoholaufnahme** ist unter einer Therapie mit Isoniazid mit einer verminderten Alkoholtoleranz, mit gehäuftem Auftreten von ZNS- Nebenwirkungen des Isoniazids und mit einer additiven Hepatotoxizität zu rechnen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Isoniazid: **Chlorpromazin, Fenylamidol und  $\beta$ -Rezeptorenblocker** hemmen den Metabolismus von Isoniazid, so dass es zu erhöhten Isoniazid-Konzentrationen kommen kann.

**Paraaminosalicylsäure und andere Salicylate** sind Konkurrenten bei der Acetylierung und können die Halbwertszeit des Isoniazid verlängern.

Erhöhte Isoniazid-Blutspiegel werden auch bei gleichzeitiger Therapie mit **Insulin** beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Prednisolon** kann es, besonders bei Schnellaktivierern, zu einer Wirkungsverminderung des Isoniazids kommen.

**Chenodesoxycholsäure** erhöht über eine beschleunigte Acetylierung die Ausscheidung von Isoniazid.

Isoniazid beeinflusst die Wirkung der folgenden Arzneimittel:

Isoniazid hemmt bei gleichzeitiger Gabe von **Antiepileptika** wie Phenytoin, Primidon, Valproinsäure und Carbamazepin sowie von **Benzodiazepinen** wie Diazepam und Triazolam den Metabolismus dieser Substanzen. Daher können deren Wirkungen als Folge einer erhöhten Plasmakonzentration

verstärkt sein, insbesondere bei Langsaminaktivierern (s. a. **Abschnitt 5.2**). Eine Dosisanpassung ist notwendig.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Antikoagulantien** vom Cumarin-Typ kann es zu einer Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien mit Blutungsneigung kommen. Eine engmaschige Kontrolle der Quick-Werte ist erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketocanazol bzw. Itraconazol kann es zu subtherapeutischen Serumkonzentrationen dieser **Azol-Antimykotika** kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Paracetamol** kann die Plasmaclearance von Paracetamol verringert und die Wahrscheinlichkeit einer Leberzellschädigung erhöht sein. Während einer Behandlung mit Isoniazid sollte die Einnahme von Paracetamolhaltigen Präparaten daher vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Levodopa** kann es zu motorischer Unruhe (Agitiertheit), zu schwerem Zittern (Tremor) und zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik kommen.

Gleichzeitige Anwendung von **Protionamid** steigert auf Grund einer pharmakokinetischen Wechselwirkung die Protionamid-Blutspiegel um 70 %, weshalb die Protionamid-Dosis auf durchschnittlich 500 mg täglich reduziert werden sollte.

Isoniazid kann die Nebenwirkungen von **Sympathikomimetika** wie Adrenalin und Noradrenalin verstärken.

Isoniazid verstärkt die Toxizität von **Atropin**.

Unter Isoniazid kommt es zu verstärkter Ausscheidung von **Vitamin B<sub>6</sub>**.

Unter Isoniazid ist der Abbau von **Vitamin D** in der Leber vermindert.

Isoniazid verursacht eine klinisch relevante Zunahme (s. u.) der **Haloperidolspiegel**, dies macht ein Drug-Monitoring mit Dosisanpassung erforderlich.

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

Sonstige Wechselwirkungen:

Zwischen Isoniazid und **Chloroquin** besteht ein Antagonismus. Dies sollte bei der gleichzeitigen Behandlung von Tuberkulose und Malaria berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Isoniazid und **Haloperidol** kann zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung führen, weshalb ein Drugmonitoring erforderlich ist.

Zwischen Isoniazid und **Theophyllin** besteht eine Wechselwirkung, die zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung führen kann. Ein Drugmonitoring ist erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isoniazid und weiteren hepatotoxisch wirksamen Arzneimitteln wie **Rifampicin, Pyrazinamid, Protionamid** addieren sich die hepatotoxischen Wirkungen. Ebenso kann die gleichzeitige Anwendung von Isoniazid mit **Tumor-**



**Nekrose-Faktor-Inhibitoren** in Kombination mit **Methotrexat** oder **Sulfasalazin** zu Leberfunktionsstörungen führen.

Infolge der metabolischen Konkurrenz (gemeinsame Endstrecke der Acetylierung) kann es bei gleichzeitiger Anwendung von **Antiepileptika** (Phenytoin, Carbamazepin), **Disulfiram** und **MAO-Hemmern** zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Bei einer Kombination mit zentral-erregenden Substanzen können Erregungszustände auftreten.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit **Cycloserin** und **Terizidon** ist eine erhöhte Krampfbereitschaft möglich.

#### Nahrungsaufnahme:

Die in einigen Speisen (z. B. Thunfisch, Käse) enthaltenen Monoamine können zu Unverträglichkeiten führen, da Isoniazid die Histaminase hemmt. Die genannten Nahrungsmittel sollten während der Behandlung gemieden werden.

#### 4.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

ISOZID® 0,5 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 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 worden, so dass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten für ISOZID® 0,5 N verfügbar. Für Isoniazid lassen tierversperimentelle Studien nicht auf schädliche Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung schließen (s. a. **Abschnitt 5.3**).

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

Die Anwendung von ISOZID® 0,5 N in 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.

Wenn eine Behandlung in der Stillzeit erforderlich ist, sollte abgestillt 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

Die Nebenwirkungen einer Isoniazid-Therapie betreffen das Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, das endokrine System, das Herz-Kreislauf-System, das Knochenmark, den Bewegungsapparat und allergische Reaktionen. Sie treten überwiegend alters- und dosisabhängig auf und finden sich häufiger bei „Langsamacetylierern“ (s. a. **Abschnitt 5.2**).

##### Hämatologie

Eosinophilie. Knochenmarksdepression mit z. B. Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose.

Sideroachrestische, hämolytische und megaloblastäre Anämie, Pyridoxinmangel-Anämie, Auftreten einer hämorrhagischen Diathese durch Vasculitiden, Immunthrombopenien und humorale Gerinnungsstörungen. Panmyelopathie, aplastische Anämie.

##### Endokrines System

Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing- Syndrom) und Hypophysenvorderlappen mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. gonadotropen Störungen/Gynäkomastie beim Mann, Hypoglykämie.

##### Zentrales und peripheres Nervensystem

**Häufig** ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ ):

periphere Polyneuropathie mit Parästhesien, Sensibilitätsstörungen. Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelzittern. Krampfanfälle, psychische Störungen (Reizbarkeit, Ängstlichkeit), Konzentrationschwäche, Depression, Psychosen (maniform, kataton oder paranoid).

##### Auge

Optikusneuritis, Strabismus und Diplopie (reversible Lähmung des N. abducens)

##### Herz-Kreislauf-System

Herzrhythmusstörungen, Blutdruck- Dysregulation mit Schwindel

##### Magen-Darm-Trakt

**Häufig** ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ ) treten gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe und Obstipation sowie Aufstoßen, Völlegefühl und Erbrechen auf.

Pankreatitis.

##### Leber

Das Risiko hepatotoxischer Nebenwirkungen ist altersabhängig. Die Häufigkeit einer Hepatitis bei Anwendung von Isoniazid beträgt etwa 3/1000 Patienten im Alter zwischen 20–43 Jahren, 12/1000 zwischen dem 34.–49. Lebensjahr und 23/1000 zwischen dem 50.–64. Lebensjahr (s. a. **Abschnitt 4.4**).

**Sehr häufig** ( $\geq 10\%$ ) treten Transaminasenanstiege auf.

##### Haut und Überempfindlichkeitserscheinungen

Exantheme (u. a. akneiform besonders bei jüngeren Patienten), pellagraähnliche Hautsymptome, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität. Fieber, Asthma, Myalgien und Arthralgien, Quincke-Ödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock. Lupus erythematoses.

##### Muskulatur- und Skelettsystem

Rheumatoide Symptome (Gelenke und Muskulatur), Rhabdomyolyse.

##### Nieren

Glomerulonephritis, meist reversibel.

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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

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

##### a) Symptome der Intoxikation

Bei nur leichter Intoxikation: Artikulationsstörungen, Ataxie und polyneuritische Reaktionen.

##### Bei schwerer Intoxikation:

Lokalisierte oder generalisierte epileptiforme Krämpfe, Bewusstlosigkeit, metabolische Azidose, Atemstillstand.

##### b) Therapie von Intoxikationen

Intensivüberwachung ist erforderlich. Kontrollierte, forcierte Diurese, Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse.

Intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>) in Dosen, die die applizierte Isoniazidmenge deutlich übersteigen. Publierte Empfehlungen reichen von 5 g bis 12 g Pyridoxin, wobei zu beachten ist, dass Pyridoxin in Mengen über 10 g seinerseits eine periphere Polyneuropathie verursachen kann. Bei unbekannter Isoniazid-Menge bei Erwachsenen 5 g Pyridoxin i. v. langsam über 30–60 min.

Sedierung mit kurzwirksamen Barbituraten oder Diazepam. Eine Therapie mit Phenytoin muss vermieden werden. Zur Behandlung von therapierefraktären 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.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetisches antimykobakteriell wirksames Chemotherapeutikum

ATC-Code: J04AC01





#### Wirkungsmechanismus

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. Wichtigster Wirkungsmechanismus des Isoniazid besteht in einer Inhibition der Synthese der Mykolsäure, eines wichtigen Bestandteils der mykobakteriellen Zellwand. Das ausschließliche Vorkommen der Mykolsäure in Mykobakterien erklärt die hohe Selektivität der antimykobakteriellen Wirksamkeit von Isoniazid. Neben der Interaktion mit Phosphatasen kommt es zu einer Einschränkung der Lipidsynthese, was zu einer vermehrten Permeabilität der Zellwand und verminderter Säurefestigkeit führt. Darüber hinaus kommt es zu einer Hemmung der DNS- und RNS-Synthese sowie der Proteinbiosynthese. Isoniazid greift in den Nukleinsäurestoffwechsel der Bakterienzelle ein.

Isoniazid ist eines der Standardtherapeutika (Mittel der 1. Wahl) bei der Erstbehandlung aller Tuberkuloseformen und bei der Wiederbehandlung unter der Voraussetzung der Erregerempfindlichkeit.

Eine grundsätzliche Indikation für den Einsatz von Isoniazid sind alle Formen der Tuberkulose, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*. Bedingt durch das große Verteilungsvolumen und die hohe Diffusionsrate auch in nekrotische Gewebe, kann der Einsatz prinzipiell bei allen Organtuberkulosen erfolgen. Wegen der hohen Konzentrationen, die vor allem bei entzündlich veränderten Meningen im Liquorraum erreicht werden, gehört Isoniazid auch bei der tuberkulösen Meningitis zu den Mitteln der ersten Wahl. Neben der antimykobakteriellen Wirkung greift Isoniazid in den körpereigenen Pyridoxin-Stoffwechsel ein und beeinflusst komplexe katalytische Reaktionen, die u. a. die Biosynthese von Neurotransmittern (GABA, Serotonin und Catecholaminen) beeinträchtigen. Diese biochemische Reaktion mit der Folge eines Vitamin-B<sub>6</sub>-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 Sekundärresistenzquoten von 46 bis 89 % finden und nach sechs bis acht Monaten eine nahezu 100%ige Resistenz der Erreger vorliegt.

Unter der Vorstellung, dass etwa einer von 10<sup>6</sup> Tuberkuloseerregern primär (genetisch bedingt) resistent ist und Tuberkulosekavernen etwa 10<sup>7</sup> bis 10<sup>9</sup> Tuberkuloseerreger enthalten, ist es erklärlich, dass Isoniazid in **Monotherapie** eine Selektion dieser resistenten Tuberkuloseerreger verursacht. **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 µg/ml (minimale tuberkulostatische Konzentration: 0,025 bis 0,05 µg/ml). Die minimale Hemmkonzentration (MIC) für den Standard-Referenz-Stamm *M. tuberculosis* H37 RV beträgt 0,05 µg/ml. Stämme werden als sensitiv bezeichnet, wenn die MIC ≤ 0,20 µg/ml beträgt. Die Wirksamkeit gegenüber so genannten „atypischen Mykobakterien“ ist stark eingeschränkt und die Anwendung nur in Abhängigkeit von Resistenzprüfungen sinnvoll. Lediglich einige *Mycobacterium xenopi*-Stämme und *Mycobacterium kansasii* können empfindlich sein.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Isoniazid gegenüber *M. africanum* und *M. mageritense* liegen keine ausreichenden Daten vor. Eine Wirksamkeit gegenüber anderen Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen besteht nicht.

Die Primärresistenzrate gegenüber Isoniazid ist weltweit von großen regionalen Unterschieden gekennzeichnet (kleiner als 1 % größer als 50 %) und liegt in der Bundesrepublik zur Zeit zwischen 1 % und 15 %, je nach Anteil der ausländischen Bevölkerungsschichten im untersuchten Kollektiv. 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, und zwar innerhalb von drei Monaten bei 60 % der noch bakteriologisch positiven Fälle.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Gabe wird Isoniazid überwiegend im Dünndarm fast vollständig resorbiert. Bei Gabe von Antacida bzw. gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die Resorption erniedrigt. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und nach intravenöser Gabe ist äquivalent. Die höchsten Wirkstoffkonzentrationen im Serum werden 0,5 bis 2 Stunden nach oraler Gabe gemessen. In einer Bioverfügbarkeitsstudie hatte eine intravenöse Infusion von 200 mg Isoniazid über 25 min einen vergleichbaren  $t_{max}$  wie die oralen Darreichungsformen (100 mg und 300 mg Isoniazid). Elimination und Halbwertszeit nach langsamer intravenöser Verabreichung entsprechen denen nach oraler Gabe. Sie sind abhängig vom Acetylierungstyp und der verabreichten Dosis (siehe unten).

#### Verteilung

Es konnte keine signifikante Bindung an Serumproteine festgestellt werden. Isoniazid wird auf alle extra- und intrazellulären Körperflüssigkeiten verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,61 + 0,11 % des Körpergewichts. Cerebrospinalflüssigkeit, Pleuraerguss und Speichel enthalten den Plasmakonzentrationen vergleichbare Isoniazid-Mengen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Haut und Lunge gefunden. Isoniazid penetriert in kaseöses Gewebe und in die Alveolarmakrophagen. Die erreichten Konzentrationen liegen für mindestens 5 Std. über der minimalen Hemm-

konzentration. 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.

#### Metabolismus und Elimination

Isoniazid wird in der Leber durch Acetylierung und Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Innerhalb von 24 Std. werden 75–95 % einer Isoniaziddosis 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 Inaktivierer**“ (**Schnell- und Langsam-Acetylierer**) aufteilt. Die Rate der Acetylierung bestimmt die Höhe der Plasmakonzentration von Isoniazid und seine Halbwertszeit. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von aktivem Isoniazid bei Schnell-Acetylierern beträgt etwa 30–50 % derjenigen bei Langsamacetylierern.

Die maximale Serumkonzentration ( $c_{max}$ ) nach oraler Gabe liegt bei Schnellacetylierern bei 2,9 mg/l, bei Langsamacetylierern bei 4,5 mg/l.

Schnellinaktivierer scheiden überwiegend Metaboliten aus und nur wenig unverändertes Isoniazid. Langsaminaktivierer scheiden neben Metaboliten auch in größerem Umfang unverändertes Isoniazid aus.

Terminale Halbwertszeiten (HWZ) für Isoniazid bei Schnellinaktivierern: ca. 1–1,5 Std, bei Langsaminaktivierern: ca. 2,5–4 Std. Ca. 40 % der Bevölkerung der Bundesrepublik und ca. 80–90 % der Japaner, Chinesen und Eskimos sind so genannte Schnell-Acetylierer.

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 renal Elimination wird Isonicotinsäure zum überwiegenden Teil an Glycin gebunden. Die Rate für diese Konjugation ist individuell verschieden, aber unabhängig vom Inaktivierungstyp. 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-Hydrazon bzw. in  $\alpha$ -Ketoglutar-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.

#### Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

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

#### Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisreduktion bei leicht bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist bei intakter Leberfunktion nicht erforderlich (s. a. **Abschnitt 4.2**).

Isoniazid ist haemo- und peritoneal-dialysierbar (s. a. **Abschnitt 4.2**).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung traten in verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund, Kaninchen) degenerative Leberveränderungen auf (s. a. **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 zur Zeit nicht hinreichend sicher bewerten.

Bei Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential von Isoniazid wurde bei Mäuse (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.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Sonstige Bestandteile

Keine.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Originalpackung:

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### Zubereitete Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusion sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen für die Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält zehn Durchstechflaschen aus Glas (mit Gummistopfen) mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

Siehe **Abschnitt 4.2**

### 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

6192577.00.00

### 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.04.2005

### 10. STAND DER INFORMATION

05/2015

### 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt