

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Wirkstoff: Isoniazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 0,5 g Isoniazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

ISOZID® 0,5 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 wirkenden 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 und Art der AnwendungDosierung

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

Zur Orientierung gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

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

Gewichtsbereich (kg)	Empfohlene Dosis (1-mal täglich)
> 15 bis ≤ 20	200 mg
> 20 bis ≤ 25	250 mg
> 25 bis ≤ 30	300 mg

Kinder < 3 Monate:

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).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 15 ml/min) kann Isoniazid unter der

Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosis und unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden.

Selbst bei einer GFR 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 Stunden 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/h in den ersten 6 Stunden) entfernt.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positivem Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder einem Alkoholabusus, kann Isoniazid in 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, welches bis auf 200–300 mg/d (Erwachsene) über 3–7 Tage gesteigert wird, sollte in Betracht gezogen werden. Liegen die Serumtransaminasenwerte 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 Isoniazid 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

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 aseptischen Bedingungen hergestellt werden.

ISOZID® 0,5 N 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 sollte 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.

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.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der allgemeinen *Standardtherapie* der Tuberkulose wird Isoniazid in der 8-wöchigen *Initialphase* mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Antinfektiva (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 die Gesamtdauer von 9 Monaten fortgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Isoniazid
- 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 Isoniazid 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 Isoniazid 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 Isoniazid 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 Isoniazid sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit Isoniazid 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 Isoniazid unverzüglich und endgültig beendet werden.

Während der Behandlung mit Isoniazid 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 Isoniazid ist möglich. Verbleiben die Transaminasenwerte < 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 Isoniazid geboten, da schwere Hepatitiden mit beschriebenen Todesfällen unter Isoniazid beobachtet wurden.

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

Vitamin B₆

Isoniazid greift in den körpereigenen Vitamin-B₆-Stoffwechsel ein. Bevorzugt bei den Patienten, bei denen ein Vitamin-B₆-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazid-Neuropathie besteht sowie bei Kindern, Schwangeren und Stillenden sollte Pyridoxin zusätzlich zur Prophylaxe und zur Therapie eines Vitamin-B₆-Mangels verabreicht werden.

Einfluss von Isoniazid auf das Cytochrom-P450-System (siehe Abschnitt 4.5):

Durch die CYP450-inhibierenden Eigenschaften von Isoniazid kann die Anwendung von ISOZID® 0,5 N den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Beginn, aber auch bei Beendigung einer Isoniazid-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 Isoniazid 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 Isoniazid und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen (siehe Abschnitt 4.5). Die Verabreichung von Paracetamol und Isoniazid 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 Isoniazid 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 Isoniazid-Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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 Isoniazid 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 wissenschaftlichen 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 der ein Wirkstoff 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 aufeinander beschrieben.

▲: Steigt

▼: Sinkt

AUC: Fläche unter der Kurve

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

Siehe Tabelle

Interaktion mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Bei gleichzeitiger Alkoholaufnahme ist unter einer Therapie mit Isoniazid 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). Die in einigen Speisen (z. B. Thunfisch, Käse) und Getränken (z. B. Rotwein) enthaltenen Monoamine können zu Unverträglichkeiten

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		
Acetylsalicylsäure – <u>Isoniazid</u>	Wirkung von Isoniazid kann verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Opiode</u> (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	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
Antiasthmatika		
<u>Theophyllin</u>	Metabolismus von Theophyllin wird durch Isoniazid verlangsamt	Serumspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere nach Absetzen von Isoniazid 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/Protionamid	Gesteigerte ZNS-Toxizität von Isoniazid und Ethionamid/Protionamid	Es sollte verstärkt auf ZNS-Nebenwirkungen geachtet werden
Anticholinergika		
<u>Atropin</u>	Toxizität von Atropin wird verstärkt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Darifenacin</u>	Abbau von Darifenacin kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Wirkungsverstärkung von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Antidepressiva		
<u>Citalopram</u>	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 <u>α-Glucosidasehemmer</u> 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		
<u>Carbamazepin</u>	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
<u>Phenytoin</u>	Metabolismus von Phenytoin wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, Bestimmung der Plasmahydantoinlevel, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin, Kontrolle der Phenytoinspiegel nach Absetzen von Isoniazid empfohlen
<u>Primidon</u>	Metabolismus von Primidon wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Primidon notwendig
<u>Valproinsäure</u>	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
Antikoagulanzen		
<u>Warfarin und andere Cumarine</u>	Metabolismus wird durch Isoniazid verlangsamt, Blutungsneigung ▲	Bei Therapie: engmaschige Kontrolle der Quick- bzw. INR-Werte, insbesondere auch nach Absetzen von Isoniazid ggf. Dosisanpassung von Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antiparkinsonmittel		
<u>Levodopa</u>	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		
<u>Chloroquin</u>	Risiko einer peripheren Neuropathie ist durch Isoniazid und Chloroquin erhöht	Enge Überwachung notwendig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch nötig
<u>Halofantrin</u>	Metabolismus von Halofantrin durch Isoniazid ▼, Plasmaspiegel von Halofantrin ▲	Kardiale NW ▲, EKG vor, während und nach Therapiebeginn notwendig, enge Überwachung nötig
Beta-Blocker		
Propranolol – <u>Isoniazid</u>	Plasmaclearance von Isoniazid kann durch Propranolol verringert sein	Leicht erhöhte Isoniazid-Plasmalevel können auftreten, klinische Relevanz wahrscheinlich gering
Chemokinrezeptor-5-Antagonist		
<u>Maraviroc</u>	Isoniazid kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen	Ggf. Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
Glucocorticoide		
<u>Budesonid</u>	Plasmakonzentration von Budesonid kann durch Isoniazid erhöht sein	Wirkungsverstärkung von Budesonid in der Langzeittherapie möglich
Prednisolon – <u>Isoniazid</u>	Isoniazid-Plasmalevel können durch Prednisolon reduziert sein	Wirkung von Isoniazid kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung erforderlich
5-HT₃-Antagonisten		
<u>Alosetron</u>	Plasmalevel von Alosetron ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Immunmodulatoren		
<u>Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff</u>	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		
<u>Ciclosporin</u>	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		
<u>Tranylcypromin</u> <u>Moclobemid</u>	Metabolismus von Tranylcypromin und Moclobemid wird durch Isoniazid verlangsamt (klin. relevant nur bei Langsamacetylierern)	Wirkungsverstärkung von Tranylcypromin und Moclobemid bei Langsamacetylierern möglich, Überwachung
Muskelrelaxanzien		
<u>Tizanidin</u>	Metabolismus von Tizanidin kann durch Isoniazid verlangsamt sein, Plasmaspiegel Tizanidin ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, kardiale Toxizität und ZNS-Toxizität ▲, Wirkungsverstärkung von Tizanidin
<u>Chlorzoxazon</u>	Clearance ▼, Plasmalevel ▲ und AUC (um 125 %) ▲ von Chlorzoxazon	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Chlorzoxazon notwendig
Neuroleptika		
<u>Haloperidol</u>	Metabolismus von Haloperidol kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Engmaschiges Monitoring des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
<u>Pimozid</u>	Metabolismus von Pimozid wird durch Isoniazid verlangsamt ▼, Plasmaspiegel Pimozid ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, schwere kardiale NW
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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
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, 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

mit Hitzewallungen, Hautrötungen, Schleimhautschwellungen und Kreislaufbeschwerden führen, da Isoniazid bestimmte Enzyme wie die Histaminase und Monoaminoxidase A (MAO A) hemmt. Die genannten Nahrungsmittel sollten während der Behandlung gemieden werden.

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 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 Isoniazid verfügbar.

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

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® 0,5 N in 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.

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

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

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

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.

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. Kontrollierte, forcierte Diurese, Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse.

Intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B₆) in Dosen, die der applizierten Isoniazidmenge 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 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 Natriumhydrogencarbonat. Elektrolyt-Kontrolle und -Ausgleich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose
ATC-Code: J04AC01

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 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 Fettsäuresynthasekomplexes, wie die β -Ketoacyl-ACP Synthase KasA und des Nukleinsäure-

stoffwechsels, 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 Sekundärresistenzquoten 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 µg/ml (minimale tuberkulostatische Konzentration: 0,025–0,05 µg/ml).

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den Standard-Referenz-Stamm *M. tuberculosis* H37 RV beträgt 0,05 µg/ml. Stämme werden als sensitiv bezeichnet, wenn die MHK ≤ 0,20 µg/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 8,5 % im Jahr 2014 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.

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, Pyridoxinmangel-Anämie, Auftreten einer hämorrhagischen Diathese durch Vasculitiden, Immunthrombopenien und humorale Gerinnungsstörungen, Panmyelopathie (aplastische Anämie)
Erkrankungen des Immunsystems					
					Exantheme ^a , pellagraähnliche Hautsymptome, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Fieber, Asthma, Myalgien und Arthralgien, Quincke-Ödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen					
					Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom) und Hypophysenvorderlappen ^b , Hypoglykämie
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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
			Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittalexanthem 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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Gabe wird Isoniazid 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.

Maximale Plasmakonzentration 1–2 Stunden nach oraler Gabe von 5 mg Isoniazid pro kg Körpergewicht: bei Langsamacetylierern 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 Plasmaproteine festgestellt werden. Isoniazid wird auf alle extra- und intrazellulären Körperflüssigkeiten verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $0,61 \pm 0,11$ l/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 Isoniazids 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 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 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, Chi-

nese und Eskimos sind so genannte Schnellacetylierer.

Für Isoniazid ist Acetylierung der quantitativ wichtigste Schritt in der metabolischen Elimination. Bei Schnellacetylierern wird Isoniazid 5–6fach schneller umgesetzt als bei Langsamacetylierern. 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 Conjugation 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. 4fach) höher als bei Langsamacetylierern. Quantitativ weniger bedeutsam ist die Umwandlung von Isoniazid in Pyruvat-Hydrazon bzw. in α -Ketoglutarylhydrazon.

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/hr in den ersten 6 Stunden) entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung traten in verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund, Kaninchen) degenerative Leberveränderungen auf. 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 Potential von Isoniazid wurde bei Mäusen (bei 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

6192577.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt