

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INH „Agepha“ 100 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Isoniazid (INH).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, flache Tabletten mit Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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.

INH „Agepha“ 100 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 3 Monaten.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

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

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

Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr

Für Kinder über 3 Monaten: 10 (10-15) mg/kg.

Für Kinder unter 3 Monaten kann aufgrund fehlender Daten keine Dosierungsempfehlung ausgesprochen werden.

Maximale Tagesdosis 300 mg

Bei intermittierender Gabe (nur in der Kontinuitätsphase und wenn tägliche Gabe nicht realisierbar ist) gilt folgende Dosierungsvorschrift:

Erwachsene:

(8) – 10 – 15 mg/kg Körpergewicht: 3 x wöchentlich

(13) – 15 – (17) mg/kg Körpergewicht: 2 x wöchentlich

Insgesamt sollte die Tagesmaximaldosis von 900 mg nicht überschritten werden.

Kinder:

15 mg/kg Körpergewicht: 3 x /Woche

Prophylaxe und Prävention:

Erwachsene:

300 mg täglich für mindestens 6 Monate

Kinder:

5 mg/kg Körpergewicht täglich (max. 300 mg) für mindestens 6 Monate

Für Kinder unter 6 Jahren ist die vorliegende feste Darreichungsform gegebenenfalls zu zerkleinern.

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 Tageshöchstdosis entspricht, in der Regel gut toleriert. Allerdings wird bei Langsamacetylierern (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 Std. 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 der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Zum Einnehmen.

Isoniazid wird entweder täglich oder intermittierend 2 - 3 x wöchentlich eingenommen. Die Höhe der erforderlichen Tagesdosis ist abhängig vom Einnahmerhythmus.

Die Tagesdosis von Isoniazid wird in einer morgendlichen Einzelgabe auf nüchternen Magen eingenommen.

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 6 Monate andauern kann, ist erforderlich. Die Chemoprävention wird in der Regel ebenfalls über 6 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 Kombinationsschema in unterschiedlichem Ausmaß verlängert werden.

4.3 Gegenanzeigen

INH „Agepha“ 100 mg - Tabletten dürfen nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Isoniazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- vorausgegangener Isoniazid-Hepatitis,
- akuten Lebererkrankungen,
- Polyneuropathien,
- Störungen der Hämostase und Hämatopoese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Behandlung mit Isoniazid ist geboten

- wegen des Risikos einer schweren Hepatitis. Todesfälle sind beschrieben. Das Risiko einer Hepatitis ist altersabhängig (s. 4.8 Nebenwirkungen). 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. 4.8 Nebenwirkungen) steigt.
- bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika, Benzodiazepinen und Paracetamol (s. 4.5 Wechselwirkungen).

Vor und während der Anwendung von Isoniazid sollten folgende Parameter regelmäßig kontrolliert werden:

Leberenzyme einschl. 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. 4.5 Wechselwirkungen).

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-Neuritis besteht, sollte Isoniazid zur Prophylaxe und zur Therapie eines Vitamin-B6-Mangels mit Pyridoxin kombiniert werden (s. 4.8 Nebenwirkungen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Isoniazid mit bestimmten Medikamenten 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 Arzneistoffe auf Isoniazid:

Chlorpromazin, Fenylamidol und β -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.

Die gleichzeitige Anwendung mit Antazida verringert die Resorption von Isoniazid. Antazida sollten daher mit einem zeitlichen Mindestabstand von 2 Stunden nach Isoniazid eingenommen werden.

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. 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 Ketoconazol 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 Paracetamol-haltigen 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.

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 B6.

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.

Sonstige Wechselwirkungen:

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

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, addieren sich die hepatotoxischen Wirkungen.

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.

Nahrungsaufnahme:

Nach Nahrungsaufnahme, insbesondere nach Aufnahme von Kohlenhydraten, ist die Resorption von Isoniazid beeinträchtigt.

Auch können die in einigen Speisen (z.B. Thunfisch, Käse) enthaltenen Monoamine zu Unverträglichkeiten führen, da Isoniazid die Histaminase hemmt. Deshalb ist auf die Einhaltung der Nüchterneinnahme zu achten.

Die genannten Nahrungsmittel sollten während der Behandlung gemieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Nutzen eines Einsatzes muss genau und sorgfältig gegen die möglichen Risiken für den Fetus abgewogen werden. Während der Schwangerschaft und Stillperiode ist größtmögliche Vorsicht und unbedingte strenge Überwachung geboten, weshalb eine Anwendung nur bei zwingender therapeutischer Notwendigkeit erfolgen darf. Wegen der in einzelnen Fällen aufgetretenen Enzephalopathien sollten Isoniazid-haltige Arzneimittel in der Schwangerschaft nur zusammen mit Pyridoxin gegeben werden.

Stillzeit

INH passiert die Plazentaschranke und erscheint in gleich hoher Konzentration in der Muttermilch wie im Plasma. Wenn eine Behandlung in der Stillzeit erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

Fertilität

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 Isoniazid verfügbar. Für Isoniazid lassen tierexperimentelle Studien nicht auf schädliche Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung schließen (s. Abschnitt 5.3).

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

INH „Agepha“ 100 mg - Tabletten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Auch bei bestimmungsgemäßen 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 häufigste Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Isoniazid-Einnahme ohne Vitamin B6 Zusatz ist Polyneuritis (ca 20%). Die Häufigkeit ist bei langsamen Acetylierern erhöht. Zusätzlich kann eine Isoniazid-Gabe zur Erhöhung der Leberwerte (ca. 10–20%) führen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen von Isoniazid sind in ihrer Häufigkeit und ihrem Schweregrad weitgehend dosisabhängig.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Hämatologische Verfärbungen (Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Anämie). Knochenmarksdepression mit z.B. Granulozytopenie.
Nicht bekannt: Sideroachrestische, hämolytische und megaloblastäre Anämie, Pyridoxinmangel-Anämie, Auftreten einer hämorrhagischen Diathese durch Vasculitiden, Immunthrombopenien und humorale Gerinnungsstörungen. Panmyelopathie, aplastische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktion, rheumatisches Syndrom, Lupus erythematodes ähnliche Erscheinungen.
Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Auslösung oder Verschlechterung einer Porphyrie, Pellagra.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Psychische Störungen (Reizbarkeit, Ängstlichkeit), Konzentrationsschwäche, Depression, Psychosen (maniform, kataton oder paranoid).
Selten: Toxische Psychose.

Erkrankungen des Nervensystems*

Sehr häufig: (ca 20%) Polyneuritis im Zusammenhang mit Isoniazid-Einnahme ohne Vitamin B6 Zusatz (äußert sich mit Parästhesien, Muskelschwäche, Verlust der Sehnenreflexe, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, etc.). Die Häufigkeit ist bei langsamen Acetylierern erhöht.
Nicht bekannt: Andere neurotoxische Reaktionen, welche in normalen Dosen üblicherweise nicht auftreten, sind Konvulsionen, toxische Enzephalopathie, Neuritis und Atrophie des Nervus opticus, Optikusneuritis und Gedächtnisstörungen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, Blutdruck-Dysregulation mit Schwindel.

* Beachten Sie dazu auch den Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Asthma.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Leichte Magersucht, Nausea, Mundtrockenheit, Magenschmerzen, Aufstoßen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhoe.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen*

Häufig: Hepatitis (altersabhängig).

Gelegentlich: Ikterus und Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes*

Häufig: Gesichtsrötung und Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag und Augenrötungen. Akne.

Gelegentlich: Urtikaria.

Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie exfoliative Dermatitis, emphysoide Reaktionen, Erythema multiforme inkl. Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Dermatitis exfoliativa, Pemphigoid, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen.

Nicht bekannt: Quincke-Ödem, Photosensitivität, Exantheme, pellagraähnliche Hautsymptome.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie, Rhabdomyolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen.

Nicht bekannt: Glomerulonephritis, meist reversibel.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber.

Untersuchungen

Sehr häufig: Erhöhung der Leberwerte (ca. 10–20%).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, solchen mit Stoffwechselstörungen wie Diabetes, Hyperthyreose sowie Alkoholikern und Epileptikern kann es zur Entwicklung psychotischer Zustände kommen.

Leberstörungen sind bei nicht vorgeschädigter Leber selten. Zu Beginn der Behandlung auftretende pathologische Werte von Funktionstests normalisieren sich meist trotz Weiterführung der Therapie.

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.

Das Risiko einer Hepatitis steigt mit zunehmendem Alter (2,3% bei über 50 jährigen) und in Kombination mit Rifampicin (2,7%). und erhöht sich mit täglichem Alkoholkonsum. Ein Anstieg der Serum-Transaminasen-Konzentration ist möglich. Bei Symptomen, die auf eine Leberstörung schließen lassen (3 facher Anstieg der Lebertransaminasen), sollte die Therapie mit Isoniazid

unterbrochen werden, bis sich die Laborwerte normalisiert haben. Monatliche Leberkontrolluntersuchungen (z.B. Transaminase-Messungen) sind in jedem Fall erforderlich.

Fälle von Ikterus und Hepatitis treten meist 4–8 Wochen nach Therapiebeginn auf und können sogar Monate nach Behandlungsabschluss auftreten. Diese sind in der Regel nach Monaten, auch bei Weiterführung der Therapie, reversibel.

Gesichtsrötungen und Juckreiz treten oft mit leichter Symptomatik auf und sind selbstlimitierend und beruhen wahrscheinlich nicht auf Überempfindlichkeitsreaktionen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Höhe der eingenommenen 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.

Bei extremer Dosierung bzw. im Intoxikationsfall treten Atem- und ZNS-Depression, Einschränkungen der zentralnervösen Leistungsfähigkeit (Stupor bis Koma), Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Nervosität, verwaschene Sprache, Sehstörungen, visuelle Halluzinationen, Konvulsionen, metabolische Azidose, Acetonurie und Hyperglykämie auf, bei manchen Patienten eine leichte Euphorie auf. Beim Absetzen kann es zu Kopfschmerzen, Nervosität, Ruhelosigkeit und Alpträumen kommen.

Als Sofortmaßnahme bei Überdosierung ist eine Magenspülung durchzuführen und Aktivkohle zu verabreichen, als eigentliche Therapie werden Pyridoxin-Infusionen, Barbiturate bei Konvulsionen, Natrium-Bicarbonat zum Ausgleich der metabolischen Azidose, forcierte osmotische Diurese und Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse angegeben. Intravenöse Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6) 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.

Die Bestimmungen von Blutgasen, BUN, Glucose, Elektrolyten etc. müssen umgehendst durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Isoniazid
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-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 bis 89 % finden und nach sechs bis acht Monaten eine nahezu 100%ige Resistenz der Erreger vorliegt.

Unter der Vorstellung, dass etwa ein von 106 Tuberkuloseerregern primär (genetisch bedingt) resistent ist und Tuberkulosekavernen etwa 107 bis 109 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* H37Rv beträgt 0,05 µg/ml. Stämme werden als sensitiv bezeichnet, wenn die MIC ≤ 0,20 µg/ml beträgt.

Die Wirksamkeit gegenüber sogenannten „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. microti* 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 %).

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

Absorption:

Isoniazid wird nahezu vollständig absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von 3-9 mg/l sind innerhalb von 1-2 Stunden nach oraler Einnahme von 300 mg feststellbar. Es liegen Daten vor, die zeigen, dass gleichzeitige Nahrungseinnahme die Absorption von Isoniazid verringert.

Distribution:

Plasmaeiweissbindung ca. 10%.

Verteilungsvolumen ca. 0,6 l/kg.

Isoniazid verteilt sich rasch in alle Körperflüssigkeiten, Gewebe und Zellen. Im Liquor cerebrospinalis werden ca. 20% der Serumkonzentration gefunden, bei Meningitis 50-80%. Pleura-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit enthalten 50-100% der Serumkonzentration. Isoniazid dringt auch gut in verkästes tuberkulöses Gewebe ein. Isoniazid tritt in den fetalen Kreislauf über, in der Muttermilch sind 30% der mütterlichen Plasmakonzentration zu finden.

Biotransformation:

In der Leber wird Isoniazid acetyliert und zu Isonicotinsäure hydrolysiert und inaktiviert. Asiaten sind meist schnelle Acetylierer, während ca. 50% der Europäer und der Afrikaner langsame Acetylierer sind.

Elimination:

Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren durch glomeruläre Filtration, ca. 75-90% einer Dosis innerhalb 24 Stunden. Vom unveränderten Isoniazid erscheinen im Urin von schnellen respektive langsamen Acetylierern 12% respektive 27% der Dosis ($Q_0 = 0,6$). Abhängig vom Acetylierungstyp der Patienten beträgt die Halbwertszeit 70-180 Minuten.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen:

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann die Plasmahalbwertszeit auf 5 Stunden, bei Leberinsuffizienz auf 5-7 Stunden verlängert sein. Isoniazid kann durch Hämodialyse und Peritonealdialyse eliminiert werden. Bei älteren Patienten wird die Eliminationsrate nicht signifikant beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421), Kartoffelstärke, Cellulose, Povidon, Magnesiumstearat, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung INH „Agepha“ 100 mg-Tabletten enthält 1 weißen polypropylen-Securibox-Behälter mit LDPE-kappe und 20, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Agepha Pharma s.r.o.
SK-903 01 Senec
Tel: +421 692054 363
Fax: +421 245528069
Email: office@agepha.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 7.282

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juli 1953
Verlängerung der Zulassung: 18.06.2015

10. STAND DER INFORMATION

18.Mai 2020.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.