



LUPIN LIMITED

Product: Isoniazid Tablets BP 100 mg

Section

1.3 - Summary of Product Characteristics

Module 1

Subsection

--

Sub Subsection

--

Page 1 of 2

SmPC for Isoniazid Tablets BP 100 mg

Enclosed

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isoniazid Tablets BP 100 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each uncoated tablet contains:
Isoniazid BP 100 mg

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off-white circular, flat-faced, bevelled-edged, uncoated tablets, with break-line on one side and plain on other side.
The tablet can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications:

Isoniazid Tablets BP 100 mg is indicated for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Isoniazid Tablets BP 100 mg should be swallowed whole with water or another drink.

The tablets should be taken on an empty stomach (at least one hour before or two hours after a meal).

Active tuberculosis

For the treatment of active tuberculosis isoniazid must always be used in combination with other antituberculosis drugs

Adults

In adults weighing 30–45 kg the daily dose is 200 mg isoniazid, administered as a single dose.

In patients weighing > 45 kg the daily dose is 300 mg isoniazid, administered as a single dose.

Children

The dose for children is 10 mg/kg daily (range 10–15 mg/kg body-weight daily). The following table can be used:

Number of Isoniazid Tablets BP 100 mg by weight band to be taken once daily

Childs body weight	Dose	Number of tablets
3.5-7 kg	50 mg once daily	½ tablet once daily
7-10 kg	100 mg once daily	1 tablet once daily
10-15 kg	150 mg once daily	1 ½ tablet once daily
15-20 kg	200 mg once daily	2 tablets once daily
20-30 kg	250 mg once daily	2 ½ tablet once daily

Isoniazid Tablets BP 100 mg is not indicated for daily therapy of children weighing < 3.5 kg, as appropriate dose adjustments cannot be made.

The duration of therapy is dependent on the diagnostic category, as well as the combination of drugs used together with isoniazid. Official national and/or international guidelines (e.g. WHO Guideline, available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be consulted.

Latent tuberculosis (monotherapy)

Adults

300 mg once daily for at least 6 months

Children

10 mg/kg body-weight daily (maximum 300 mg daily) for at least 6 months

Childs body weight	Dose	Number of tablets
<5 kg	50 mg once daily	½ tablet once daily
5-9.9 kg	100 mg once daily	1 tablet once daily
10-13.9 kg	150 mg once daily	1 ½ tablets once daily
14-19.9 kg	200 mg once daily	2 tablets once daily
20-24.9 kg	250 mg once daily	2 ½ tablets once daily
>25 kg	300 mg once daily	3 tablets daily

Isoniazid Tablets BP 100 mg is not indicated for daily therapy of children weighing < 3.5 kg, as appropriate dose adjustments cannot be made.

The duration of therapy is dependent on the diagnostic category, as well as the combination of drugs used together with isoniazid. Official national and/or international guidelines (e.g. WHO Guideline, available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be consulted.

Latent tuberculosis (monotherapy)

Adults

300 mg once daily for at least 6 months

Children

10 mg/kg body-weight daily (maximum 300 mg daily) for at least 6 months

4.3 Contraindications

Isoniazid is contradicted in patients with

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Acute liver disease of any a etiology

- Drug-induced hepatic disease
- Previous isoniazid –associated hepatic injury or
- Previous severe adverse reactions to isoniazid such as drug fever, chills or arthritis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Severe and sometimes fatal isoniazid-associated hepatitis has been reported. The majority of cases occur within the first three months of therapy, but hepatotoxicity may also develop after a longer duration of treatment. Therefore, patients should be carefully monitored and interviewed at monthly intervals.

Patients should be instructed to immediately report signs or symptoms consistent with liver damage or other adverse effects. These include any of the following: unexplained anorexia, nausea, vomiting, dark urine, icterus, rash, persistent paraesthesia of the hands and feet, persistent fatigue, weakness of greater than 3 days duration and abdominal tenderness, especially in the right upper quadrant. If these symptoms appear or if signs suggestive of hepatic damage are detected, isoniazid should be discontinued promptly, since continued use of the drug in these cases has been reported to cause a more severe form of liver damage.

Patients especially at risk for developing hepatitis include:

- age > 35 years
- daily users of alcohol (patients should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages, see section 4.5)
- patients with active chronic liver disease
- injection drug users.

In addition to monthly symptom reviews, hepatic enzymes (specifically AST and ALT) should be measured before these patients start isoniazid therapy and then periodically throughout treatment.

Furthermore, the following patients should be carefully monitored:

- patients also taking another long-term medicine (see section 4.5)
- existence of peripheral neuropathy or conditions predisposing to neuropathy
- pregnant patients and
- HIV infected patients.

The concentration of liver enzymes is commonly raised during isoniazid therapy. These effects on liver function are usually mild to moderate, and will most commonly normalise spontaneously within three months, even in the presence of continued therapy. If the concentration of liver enzymes exceeds three to five times the upper limit of normal, discontinuation of Isoniazid Tablets BP 100 mg should be strongly considered.

Peripheral neuropathy

Peripheral neuropathy is the most common toxic effect of isoniazid (see section 4.8). The frequency depends on the dose and on predisposing conditions such as malnutrition, impaired renal function, alcoholism or diabetes. Concomitant pyridoxine administration largely reduces the risk of developing neuropathy. Therefore, pyridoxine should be co-administered routinely at doses of 10 mg daily.

Cross-sensitivity

Patients hypersensitive to ethionamide, pyrazinamide, niacin (nicotinic acid), or other chemically related medications may also be hypersensitive to isoniazid.

Isoniazid should be used with caution in patients with seizure disorders, a history of psychosis or hepatic impairment.

Diabetes mellitus

Patients with diabetes should be carefully monitored, since blood glucose control may be affected by isoniazid.

Renal impairment

Patients with renal impairment, particularly those who are slow acetylators (see sections 4.2 and 5.2) may be at increased risk for isoniazid adverse effects such as peripheral neuropathy, and should be monitored accordingly. As in other patients, adequate supplementation with pyridoxine (see above) should be given to avoid neurotoxicity.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Isoniazid inhibits CYP2C19 and CYP3A4 in vitro. Thus it may increase exposure to drugs mainly eliminated through either of these pathways. The following list of

interactions should not be considered exhaustive, but as representative of the classes of medicinal products where caution should be exercised.

Anticonvulsants

Phenytoin, carbamazepine, valproate: isoniazid decreases the apparent clearance of these drugs, and therefore increases drug exposure. Plasma concentrations of the anticonvulsant should be determined prior to and after initiation of isoniazid therapy; the patient should be monitored closely for signs and symptoms of toxicity and the dose of the anticonvulsant should be adjusted accordingly.

Concomitant intake of phenytoin or carbamazepine may increase the hepatotoxicity of isoniazid.

Sedatives

Benzodiazepines (e.g. diazepam, flurazepam, triazolam, midazolam): isoniazid may decrease the hepatic metabolism of benzodiazepines, leading to increased benzodiazepine plasma concentrations. Patients should be carefully monitored for signs of benzodiazepine toxicity and the dose of the benzodiazepine should be adjusted accordingly.

Phenobarbital: concomitant use with isoniazid may lead to increased hepatotoxicity.

Antipsychotics

Chlorpromazine: concomitant use with isoniazid may impair the metabolism of isoniazid. Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Haloperidol: concomitant use with isoniazid may increase plasma levels of haloperidol. Patients should be carefully monitored for haloperidol toxicity and the dose of haloperidol should be adjusted accordingly.

Anticoagulants

Coumarin or indandione derivatives (e.g. warfarin and phenindione): concomitant use with isoniazid may inhibit the enzymatic metabolism of the anticoagulants, leading to increased plasma concentrations with an increased risk of bleeding. Therefore, INR should be closely monitored.

Opioids and anaesthetics

Alfentanil: isoniazid may decrease the plasma clearance and prolong the duration of action of alfentanil. The dose of alfentanil may need to be adjusted accordingly.

Enflurane: isoniazid may increase the formation of the potentially nephrotoxic inorganic fluoride metabolite of enflurane when used concomitantly.

Others

Theophylline: Concomitant use with isoniazid may reduce the metabolism of theophylline, thereby increasing its plasma levels. Therefore, theophylline plasma levels should be monitored.

Procainamide: Concomitant use with isoniazid may increase the plasma concentrations of isoniazid.

Patients should be carefully monitored for isoniazid toxicity.

Corticosteroids (e.g. prednisolone): In one study, concomitant use with isoniazid decreased isoniazid exposure by 22–30%. Isoniazid dosage adjustments may be required in rapid acetylators.

Paracetamol: Concurrent use with isoniazid may increase hepatotoxicity.

Aluminium hydroxide: isoniazid absorption may be impaired. During therapy with isoniazid, acid-suppressing drugs or antacids that do not contain aluminium hydroxide should be used.

Disulfiram: concurrent use with isoniazid may result in increased incidence of effects on the central nervous system. Reduced dosage or discontinuation of disulfiram may be necessary.

Hepatotoxic medications: concurrent use of isoniazid with other hepatotoxic medications may increase hepatotoxicity and should be avoided.

Neurotoxic medications: concurrent use of isoniazid with other neurotoxic medications may lead to additive neurotoxicity and should be avoided.

Interactions with food and drinks

Alcohol: concurrent daily intake of alcohol may result in an increased incidence of isoniazid-induced hepatotoxicity. Patients should be monitored closely for signs of hepatotoxicity and should be strongly advised to restrict intake of alcoholic beverages (see section 4.4).

Cheese and fish (histamine- or tyramine-rich food): concurrent ingestion with isoniazid may lead to inhibition of mono-/diamine oxidases by isoniazid, interfering with the metabolism of histamine and tyramine. Clinically, this may result in redness or itching of the skin, hot feeling, rapid or pounding heartbeat, sweating, chills or clammy feeling, headache, or lightheadedness.

Interactions with laboratory tests

Isoniazid may cause a false positive response to copper sulfate glucose tests; enzymatic glucose tests are not affected.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

No adverse effects of isoniazid on the fetus have been reported. However, isoniazid is to be used in pregnancy only when the benefits outweigh the potential risks.

Lactation

Isoniazid is present in breast milk of lactating mothers. No adverse effects in the baby have been reported. Concentrations in breast milk are too low for breast-feeding to be relied upon for adequate tuberculosis prophylaxis or therapy for nursing infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of this medicine, especially its potential neurotoxicity, should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most important adverse effects of isoniazid are peripheral and central neurotoxic effects, and severe and sometimes fatal hepatitis.

The adverse events considered at least possibly related to treatment are listed below by body system, organ class and frequency. They are not based on adequately sized randomized controlled trials, but on published literature data generated mostly during post-approval use. Therefore, often no frequency data can be given. Frequencies are defined as very common (≥ 1 in 10), common (1 in 100 to 1 in 10), uncommon (1 in 1000 to 1 in 100), rare (1/10 000 to 1 in 1000), very rare ($\leq 1/10$ 000), 'not known'.

Nervous system disorders	
Very common	peripheral neuropathy, usually preceded by paraesthesia of the feet and hands. The frequency

	depends on the dose and on predisposing conditions such as malnutrition, alcoholism or diabetes. It has been reported in 3.5 to 17% of patients treated with isoniazid. Concomitant pyridoxine administration largely reduces this risk (see section 4.4).
Uncommon	seizures, toxic encephalopathy
Not known	dizziness, headache, tremor, vertigo, hyperreflexia
Psychiatric disorders	
Uncommon	memory impairment, toxic psychosis
Not known	confusion, disorientation, hallucination
Gastrointestinal disorders	
Not known	nausea, vomiting, anorexia, dry mouth, flatulence, abdominal pain, constipation
Hepatobiliary disorders	
Very common	transient elevation of serum transaminases
Uncommon	hepatitis
Renal and urinary disorders	
Not known	urinary retention, nephrotoxicity including interstitial nephritis
Metabolic and nutritional disorders	
Not known	hyperglycaemia, metabolic acidosis, pellagra
General disorders	
Not known	allergic reactions with skin manifestation (exanthema, erythema, erythema multiforme), pruritus, fever, leucopenia, anaphylaxis, allergic pneumonitis, neutropenia, eosinophilia, Stevens-Johnson syndrome, vasculitis, lymphadenopathy, rheumatic syndrome, lupus-like syndrome
Blood and lymphatic system disorders	

Not known	anaemia (haemolytic, sideroblastic, or aplastic), thrombocytopenia, leucopenia (allergic), neutropenia with eosinophilia, agranulocytosis.
Respiratory, thoracic and mediastial disorders	
Not known	pneumonitis (allergic)
Musculoskeletal disorders	
Not known	arthritis
Eye disorders	
Not known	Optic atrophy or neuritis.

For recommendations on the management of side effects related to anti-tuberculosis therapy official national and international guidelines (e.g. WHO Guideline, available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) should be consulted.

4.9 Overdose

Symptoms

Anorexia, nausea, vomiting, gastrointestinal disturbances, fever, headache, dizziness, slurred speech, hallucinations or visual disturbances occur within 30 minutes to 3 hours after ingestion. With marked isoniazid overdoses (≥ 80 mg/kg body-weight) respiratory distress and CNS depression, progressing rapidly from stupor to profound coma, along with severe intractable seizures are to be expected.

Typical laboratory findings are severe metabolic acidosis, acetonuria, and hyperglycaemia.

Treatment

Emesis, gastric lavage and activated charcoal may be of value if instituted within a few hours of ingestion. Subsequently, pyridoxine (intravenous bolus on a gram-per-gram basis, equal to the isoniazid dose; if isoniazid dose is unknown an initial dose of 5 g in adults or 80 mg/kg in children should be considered), intravenous diazepam (in case of seizures not responding to pyridoxine) and haemodialysis may be of value. Further

treatment should be supportive, with special attention to monitoring and support of ventilation and correction of metabolic acidosis. There is no specific antidote.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycobacterial

ATC Code for isoniazid: J04AC01

Mechanism of action

Isoniazid is highly active against *Mycobacterium tuberculosis*. It is bactericidal in vitro and in vivo against actively dividing tubercle bacilli. Its primary action is to inhibit the synthesis of long-chain mycolic acids, which are unique constituents of mycobacterial cell wall. Resistance to isoniazid occurs rapidly if it is used alone in the treatment of clinical disease due to mycobacteria.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral administration isoniazid is rapidly absorbed with a bioavailability of $\geq 80\%$, and peak serum concentrations is reached after 1–2 hours. The rate and extent of absorption are reduced when isoniazid is administered with food. Isoniazid undergoes appreciable presystemic (first-pass) metabolism in the wall of small intestine and liver.

Following single-dose Isoniazid Tablets BP 100 mg administration in healthy volunteers, the mean (\pm SD) isoniazid C_{\max} value was 2.5 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 0.65), and the corresponding value for AUC was

10.01 $\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$ (\pm 4.13). The mean (\pm SD) isoniazid t_{\max} value was 0.83 (\pm 0.48) hours.

Distribution

Isoniazid is distributed in the body with an apparent volume of distribution volume of 0.57 to 0.76 litre/kg. Protein binding is very low (0–10%).

Metabolism

Isoniazid undergoes extensive metabolism that takes place in the mucosal cells of the small intestine and in the liver. First isoniazid is inactivated through acetylation. Subsequently acetyl-isoniazid is further hydrolysed. Isoniazid acetylation is dependent on the genetically determined metabolic rate of the individual patients, termed either fast or slow acetylators (this is due to genetic polymorphism in the metabolising enzyme N-acetyl transferase). The proportion of acetylator phenotypes varies among different ethnic groups. Acetylator status is the main determinant of isoniazid exposure at a given dose. At recommended doses, exposure in fast acetylators is about half that in slow acetylators.

Excretion

Up to 95% of ingested isoniazid is excreted in the urine within 24 hours, primarily as inactive metabolites. Less than 10% of the dose is excreted in the faeces. The main excretion products in the urine are N-acetylisoniazid and isonicotinic acid.

Renal impairment

The documentation of the pharmacokinetics of isoniazid and its metabolites in patients with renal impairment is incomplete. However, the half-life of isoniazid is prolonged and exposure is increased, in slow acetylators. Exposure to the (inactive) metabolites of isoniazid is likely to be increased in both fast and slow acetylators.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans at recommended doses based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Colloidal Anhydrous silica, Maize starch, Microcrystalline Cellulose and stearic acid

6.2 Incompatibilities

Not available.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep in a well-closed container, protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Blister packs

10 tablets are packed in PVC/PVDC blister with aluminium seal, such 10 blisters are packed in a paper carton.

6.6 Special precautions for disposal

"No special requirements. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements"

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

LUPIN LIMITED

Kalpataru Inspire, 3rd Floor,
Off Western Express Highway,
Santacruz (East),
Mumbai - 400 055.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

--

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

--

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

--



LUPIN LIMITED

Product: Isoniazid Tablets BP 100 mg

Section

1.3 - Summary of Product Characteristics

Module 1

Subsection

--

Sub Subsection

--

Page 2 of 2

SmPC for reference product Isozid® 100 mg Tablets
Enclosed

Gebrauchsinformation: Information für Patienten



ISOZID® 100 mg, Tabletten

Wirkstoff: Isoniazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ISOZID® 100 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ISOZID® 100 mg beachten?
3. Wie ist ISOZID® 100 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ISOZID® 100 mg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ISOZID® 100 mg und wofür wird es angewendet?

ISOZID® 100 mg ist ein gegen Tuberkulose wirksames Chemotherapeutikum (Arzneimittel).

ISOZID® 100 mg wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

- zur Behandlung aller Formen und Stadien der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Isoniazid, immer in Kombination mit anderen gegen die Tuberkuloseerreger wirksamen Chemotherapeutika.
- zur Vorbeugung einer Infektion (Chemoprophylaxe) mit Tuberkuloseerregern bei durch Kontakt mit einem Tuberkulosekranken gefährdeten Patienten mit negativem Tuberkulintest (Hauttest zur Diagnostik bei Tuberkuloseerkrankung).
- zur vorbeugenden Behandlung (Chemoprävention) von Patienten mit erstmalig festgestelltem Nachweis eines positiven Tuberkulintests, aber ohne Nachweis einer Erkrankung an Tuberkulose.

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

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ISOZID® 100 mg beachten?

ISOZID® 100 mg darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Isoniazid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei vorausgegangener durch Isoniazid verursachter Leberentzündung (Isoniazid-Hepatitis),
- bei schweren Leberfunktionsstörungen wie Gelbsucht (Verschlussikterus), Leberentzündung (akute Hepatitis), Leberzirrhose (chronische Lebererkrankung mit Leberzellschwund; Child Pugh C),
- bei Erkrankung von Nerven mit Schmerzen und Missempfindungen z. B. in Armen und Beinen (Polyneuropathien),
- bei Störungen der Blutgerinnung und Blutbildung.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ISOZID® 100 mg einnehmen.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min) kann ISOZID® 100 mg unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosierung und mit unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden (siehe Abschnitt 3. „Wie ist ISOZID® 100 mg

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Analgetika (Schmerzmittel)		
Acetylsalicylsäure - Isoniazid	Wirkung von Isoniazid kann verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Opiode (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	Verstoffwechslung der Opiode wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Opiode
Paracetamol	Isoniazid erhöht das Risiko von Leberschäden	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
Anästhetika (Narkosemittel)		
Isofluran Enfluran	Das Isoniazid-Abbauprodukt Hydrazin führt zu einer verstärkten Freisetzung von Fluor aus Isofluran und Enfluran, so dass nierenschädigende Konzentrationen an Fluor auftreten können (besonders bei Patienten, die Isoniazid schnell abbauen (Schnellacetylierern))	Nephrotoxizität (schädigende Wirkung auf die Nieren) ▲, Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Schnellacetylierern nach operativem Eingriff
Antiasthmatika (Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchialasthma)		
Theophyllin	Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch Isoniazid verlangsamt	Blutspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere nach Absetzen von ISOZID®, ggf. Dosisanpassung von Theophyllin
Antibiotika (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionskrankheiten)		
Cycloserin/Terizidon	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem durch Cycloserin/Terizidon	Es sollte verstärkt auf Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem geachtet werden, ggf. Dosisanpassung
Pyrazinamid	Erhöhtes Risiko von Leberschäden	Überwachung der Leberfunktion
Rifampicin	Erhöhtes Risiko von Leberschäden	Überwachung der Leberfunktion
Ethionamid/Prothionamid	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem durch Isoniazid und Ethionamid/Prothionamid	Es sollte verstärkt auf Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem geachtet werden
Anticholinergika		
Atropin	Nebenwirkungen von Atropin werden verstärkt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Darifenacin	Abbau von Darifenacin kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Wirkungsverstärkung von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
Antidepressiva (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)		
Citalopram	Abbau von Citalopram kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Nebenwirkungen auf das Herz ▲, ggf. Dosisanpassung von Citalopram nötig, Hypokaliämie (Kaliumwerte unter Normal) oder Hypomagnesiämie (Magnesiumwerte unter Normal) sollten vor Behandlungsbeginn eingestellt und regelmäßig kontrolliert werden
Antidiabetika (Arzneimittel gegen Diabetes mellitus)		
Insulin und Derivate α-Glucosidasehemmer Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone, Incretinmimetika	Wirkung der Antidiabetika kann beeinträchtigt sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, Wirkungsverlust oder Wirkungsverstärkung der Antidiabetika möglich

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Neuroleptika (Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen)		
Pimozid	Verstoffwechslung von Pimozid wird durch Isoniazid verlangsamt ▼, Plasmaspiegel Pimozid ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, schwere Nebenwirkungen auf das Herz
Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) (Arzneimittel gegen Virusinfektionen)		
Efavirenz	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Isoniazid und Efavirenz	Leberfunktionstests vor und während der Behandlung erforderlich
Didanosin Stavudin	Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) ist durch Isoniazid, Stavudin und Didanosin erhöht	Enge Überwachung, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch oder Dosisreduktion von Isoniazid, Didanosin bzw. Stavudin
Opioidantagonisten (Arzneimittel zur Wirkungsauflösung von Opioiden)		
Naltrexon	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Isoniazid und Naltrexon	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Phosphodiesterasehemmer (Arzneimittel zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung)		
Roflumilast	Isoniazid kann die Bioverfügbarkeit von Roflumilast und Roflumilast N-Oxid erhöhen	Wirkungsverstärkung von Roflumilast möglich
Selective Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM) (Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs)		
Toremifen	Isoniazid kann die Konzentration von Toremifen im Blut erhöhen	Regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest
Spasmolytika (Arzneimittel zur Entspannung der glatten Muskulatur)		
Tolterodin	Blutspiegel von Tolterodin können durch Isoniazid erhöht sein	Ggf. Dosisreduktion von Tolterodin bei gleichzeitiger Anwendung mit Isoniazid (1 mg Tolterodin 2x täglich), enge klinische Überwachung notwendig
Steroide		
Chenodesoxycholsäure - Isoniazid	Verstoffwechslung und Eliminierung von Isoniazid kann erhöht sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Sympathomimetika		
Adrenalin, Noradrenalin		Nebenwirkungen ▲
Thrombozytenaggregationshemmer (Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln)		
Clopidogrel	Isoniazid setzt die Wirkung von Clopidogrel herab	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung nötig
Tranquillanzien (Psychopharmaka mit beruhigender Wirkung)		
Benzodiazepine (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Verstoffwechslung der Benzodiazepine kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
Vitamine		
Vitamin B ₆	Eliminierung von Vitamin B ₆ (Pyridoxin) durch Isoniazid ▲	Vorbeugende Gabe von Vitamin B ₆ (Pyridoxin) während der Therapie mit ISOZID® empfohlen
Vitamin D	Konzentration von Vitamin D im Blut durch Isoniazid reduziert	Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Vitamin D sind Kontrollen der Blutkonzentration des Vitamin D erforderlich

unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden (*siehe Abschnitt 3. „Wie ist ISOZID® 100 mg einzunehmen“*).

Leberfunktionsstörungen:

Unter der Therapie mit ISOZID® 100 mg kann es aufgrund des leberschädigenden Potenzials von Isoniazid zu Leberfunktionsstörungen kommen.

Generell muss bei der Kombinationstherapie der Tuberkulose die gesteigerte leberschädigende Wirkung der eingesetzten Kombinationspartner beachtet werden. Klinische Konsequenzen, wie mögliche Therapieabbrüche oder Therapieanpassungen müssen im Einzelfall durch den behandelnden Arzt entsprechend eingeschätzt werden (*siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln“*).

Während der Behandlung mit ISOZID® 100 mg sollten Sie keinen Alkohol zu sich nehmen.

Gehören Sie einer der folgenden Patientengruppen an, dann haben Sie ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen (wie z. B. Hepatitis) und sollten Rücksprache mit dem behandelnden Arzt halten:

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

Des Weiteren sollten Sie genauestens überwacht werden, wenn

- Sie gleichzeitig andere leber- bzw. bauchspeicheldrüsenschädigende Medikamente einnehmen (*siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln“*). Bitte halten Sie bei Einnahme weiterer Medikamente generell Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Sie an Nierenschäden leiden.
- Sie an neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen leiden.
- Sie Diabetiker sind.

Ihr Arzt sollte Sie genau über das Auftreten früher Zeichen von Leberschädigungen oder Bauchspeicheldrüsenschädigungen (Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen) oder anderer Nebenwirkungen (*siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“*) informieren. Zusätzlich sollten Sie sich beim Auftreten jeglicher Anzeichen von Nebenwirkungen unverzüglich an Ihren behandelnden Arzt wenden. Bei Hinweisen auf Leberschädigungen (z. B. Hepatitis) ist ISOZID® 100 mg sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit ISOZID® 100 mg 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 3. „Wie ist ISOZID® 100 mg einzunehmen?“*). Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung von ISOZID® 100 mg unverzüglich und endgültig beendet werden.

Während der Behandlung mit ISOZID® 100 mg sollten durch Ihren Arzt regelmäßig Leberenzym- und Bilirubinkontrollen durchgeführt werden, um eine Schädigung der Leber frühzeitig zu erkennen. Ein Anstieg der Leberblutwerte während der Therapie mit ISOZID® 100 mg 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 ISOZID® 100 mg geboten, da schwere Leberentzündungen (Hepatitis) mit beschriebenen Todesfällen unter Isoniazid beobachtet wurden.

Wechselwirkungen von Isoniazid mit anderen Wirkstoffen und Einfluss von Isoniazid auf körpereigene Stoffe (*siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln“*)

- **Vitamin B₆-Stoffwechsel**
Isoniazid greift in den körpereigenen Vitamin B₆-Stoffwechsel ein, was negative Auswirkungen auf die Funktion des Nervensystems haben kann. Insbesondere dann, wenn bei Ihnen ein Vitamin B₆-Mangel vorliegt, zu erwarten ist oder wenn bei Ihnen aus anderen Gründen das Risiko für eine Erkrankung der Nervenendigungen durch Isoniazid erhöht ist, sowie bei Kindern, Schwangeren und Stillenden wird Ihr Arzt Isoniazid mit einem Vitamin B₆-haltigen Arzneimittel (Pyridoxin) kombinieren (*siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“*).

Vorsicht ist geboten,

- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden. Denn Isoniazid kann den Stoffwechsel dieser Arzneimittel beeinflussen bzw. der Stoffwechsel von Isoniazid selbst kann beeinflusst werden. Vor allem bei Einnahme/Anwendung von Arzneimitteln, die Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite (enger Nachbarschaft von Wirkung und Nebenwirkungen) enthalten, muss bei Beginn oder nach Absetzen einer Therapie mit ISOZID® 100 mg die Dosierung dieser Arzneimittel eventuell angepasst werden.
- **Vitamin D**
Bei der Behandlung mit ISOZID® 100 mg kann es zu einer Reduktion des Vitamin D-Blutspiegels kommen. Daher wird Ihr Arzt eine mögliche vorsorgliche Vitamin D-Gabe in Betracht ziehen und weitere entsprechende Blutwert-Kontrollen durchführen.
- **Paracetamol**
Im Falle einer gleichzeitigen Einnahme von ISOZID® 100 mg und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen. Die

Sulfonamidantagonisten, Biguanide, Glinide, Inkretinmimetika, DPP4-Hemmer		oder Wirkungsverstärkung der Antidiabetika möglich, ggf. Dosisanpassung nötig
Antiepileptika (Arzneimittel gegen Epilepsie)		
Carbamazepin	Verstoffwechslung von Carbamazepin wird durch Isoniazid verlangsamt, die leberschädigende Wirkung von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht sein	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepin-Spiegelbestimmung und Leberfunktionstests notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
Phenytoin	Verstoffwechslung von Phenytoin wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, Bestimmung der Hydantoinlevel im Blut, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin, Kontrolle der Phenytoin-Spiegel nach Absetzen von ISOZID® empfohlen
Primidon	Verstoffwechslung von Primidon wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Primidon notwendig
Valproinsäure	Die Nebenwirkungen von Isoniazid und Valproinsäure können durch gegenseitige Wechselwirkung erhöht sein	Enge Überwachung notwendig, besonders bei Therapiebeginn und -ende, ggf. Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig
Antikoagulantien (Arzneimittel zur Blutverdünnung)		
Warfarin und andere Cumarine	Verstoffwechslung wird durch Isoniazid verlangsamt, Blutungsneigung ▲	Bei Therapie: engmaschige Kontrolle der Blutgerinnung (Quick- bzw. INR-Werte), insbesondere auch nach Absetzen von ISOZID®, ggf. Dosisanpassung von Warfarin und anderen Cumarinen nötig
Antiparkinsonmittel		
Levodopa	Bioverfügbarkeit von Levodopa ▼, Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) 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 (Arzneimittel gegen Parasiteninfektionen)		
Chloroquin	Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) ist durch Isoniazid und Chloroquin erhöht	Enge Überwachung notwendig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch nötig
Halofantrin	Verstoffwechslung von Halofantrin durch Isoniazid ▼, Blutspiegel von Halofantrin ▲	Nebenwirkungen auf das Herz ▲, EKG vor, während und nach Therapiebeginn notwendig, enge Überwachung nötig
Beta-Blocker (Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks)		
Propranolol - Isoniazid	Abbau von Isoniazid im Blut (Plasmaclearance) kann durch Propranolol verringert sein	Leicht erhöhte Isoniazid-Blutspiegel können auftreten, klinische Relevanz wahrscheinlich gering
Chemokinrezeptor-5-Antagonist (Arzneimittel gegen HIV-Infektionen)		
Maraviroc	Isoniazid kann die Blutkonzentration von Maraviroc erhöhen	Ggf. Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
Glucocorticoide		
Budesonid	Blutkonzentration von Budesonid kann durch Isoniazid erhöht sein	Wirkungsverstärkung von Budesonid in der Langzeittherapie möglich
Prednisolon - Isoniazid	Isoniazid-Blutspiegel können durch Prednisolon reduziert sein	Wirkung von Isoniazid kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung erforderlich
5-HT₂-Antagonisten (Arzneimittel gegen Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen)		

		Kontrollen der Blut-Calciumspiegel, der Blut-Phosphatspiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
Zytostatika (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)		
Bendamustin	Isoniazid führt zu einer Erhöhung der Bendamustin-Blutspiegel	Wirkung von Bendamustin sollte engmaschig auf Anzeichen von vermehrten Nebenwirkungen auf Blutbestandteile (wie Leukopenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Blutungen, Anämie und Neutropenie) überwacht werden, ggf. Dosisanpassung von Bendamustin erforderlich
Clofarabin	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Clofarabin und Isoniazid	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, enge Überwachung der Leberfunktion erforderlich
Gefitinib	Verstoffwechslung von Gefitinib kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Gefitinib erforderlich
Methotrexat	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Isoniazid und Methotrexat	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
Pazopanib	Verstoffwechslung 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	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Thioguanin und Isoniazid	Leberfunktionstests notwendig

Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit Nahrungsmittel, Getränken und Alkohol

Nach Nahrungsaufnahme, insbesondere nach Aufnahme von Kohlenhydraten, ist die Aufnahme von Isoniazid, dem Wirkstoff von ISOZID® 100 mg beeinträchtigt. Auch können die in einigen Speisen (z. B. Thunfisch, Käse) und Getränken (z. B. Rotwein) enthaltenen sogenannten Monoamine zu Unverträglichkeiten mit Hitzewallungen, Hautrötung, Schleimhautschwellung und Kreislaufbeschwerden führen.

Deshalb sollten Sie ISOZID® 100 mg auf nüchternen Magen einnehmen und die genannten Nahrungsmittel während der Behandlung meiden.

Während der Anwendung von ISOZID® 100 mg sollten Sie keinen Alkohol trinken, da es zu einer verminderten Alkoholtoleranz und gehäuftem Auftreten von Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem und die Leber kommen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Isoniazid passiert den Mutterkuchen (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 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 zentralen Nervensystems (ZNS) hin. Schädigungen am Nervensystem sind für Isoniazid beschrieben, sodass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten für Isoniazid verfügbar.

Wegen der in einzelnen Fällen aufgetretenen Schädigungen des Gehirns (Enzephalopathien) sollte Ihr Arzt Ihnen Isoniazid-haltige Arzneimittel in der Schwangerschaft nur zusammen mit Vitamin B₆ (Pyridoxin) verschreiben.

Stillzeit

Isoniazid geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den Blutspiegeln der Mutter. Die durch die Milch aufgenommene Isoniazid-Menge beim Säugling entspricht etwa 1,2 % der mütterlichen Dosis. Bisher wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Säuglingen beobachtet. Ihr Arzt wird Ihnen während der Stillzeit zusätzlich Vitamin B₆ (Pyridoxin) verordnen.

Einnahme von Paracetamol unter ISOZID® 100 mg sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung und unter besonderer Vorsicht erfolgen.

- Antiepileptika (Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie)
Isoniazid kann die Wirkung und damit auch die Nebenwirkungen von krampflösenden (antiepileptischen) Arzneimitteln erhöhen. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, bei der gleichzeitigen Gabe von ISOZID® 100 mg und Antiepileptika die Dosis der Antiepileptika zu reduzieren. Die Blutspiegel der Antiepileptika, v.a. von Phenytoin und Carbamazepin, sollten überwacht werden.
- Wirkungen auf das Blut
Ihr Arzt wird regelmäßige Blutbildkontrollen durchführen, da unter Therapie mit ISOZID® 100 mg unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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

Isoniazid führt zu einer Hemmung des arzneimittelabbauenden Systems in der Leber. Dies führt in den meisten Fällen dazu, dass diese Substanzen langsamer durch die Leber abgebaut werden, wodurch deren Wirksamkeit verstärkt werden kann. Isoniazid selbst kann bei gleichzeitiger Gabe bestimmter anderer Wirkstoffe in seiner Verstoffwechslung beeinflusst werden, so dass es zu Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von ISOZID® 100 mg kommen kann.

Halten Sie in jedem Fall Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, wenn Sie Arzneimittel aus einer der nachfolgend aufgeführten Arzneistoffgruppen bzw. Arzneimittel, die einen der nachfolgend aufgeführten Arzneistoffe enthalten, einnehmen/anwenden oder wenn Sie dies beabsichtigen. Durch die gleichzeitige Einnahme/Anwendung kann es zu Wechselwirkungen mit ISOZID® 100 mg kommen, die schlimmstenfalls lebensbedrohlich sein können (siehe auch Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von ISOZID® 100 mg beachten?“).

Aufgrund der Vielzahl der Wechselwirkungen von Isoniazid mit anderen Arzneimitteln werden im Folgenden die bekannten und klinisch relevanten Wechselwirkungspartner tabellarisch dargestellt.

In **Spalte 1** werden Wirkstoffgruppen und/oder dazugehörige Wirkstoffe/Arzneimittel aufgeführt. Die Unterstreichung kennzeichnet den durch Isoniazid beeinflussten Wirkstoff. Wird Isoniazid durch einen Wirkstoff beeinflusst, ist es durch einen Bindestrich getrennt in der ersten Spalte der Tabelle zusammen mit dem beeinflussenden Wirkstoff aufgeführt und unterstrichen. Sollte in einer Aufzählung kein Wirkstoff unterstrichen sein, handelt es sich hierbei um keine direkte Wechselwirkung bei dem ein Wirkstoff beeinflusst wird, sondern hier wird zum Ausdruck gebracht, dass eine allgemeine Reaktion (z. B. das Risiko von Leberschäden) oder ein körpereigener Stoff durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.

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

- ▲: Steigt
- ▼: Sinkt

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

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Alpha-1-Antagonisten (Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks)		
<u>Alfuzosin</u>	Blutspiegel von Alfuzosin ▲	Überwachung der Hämodynamik (Blutfluss in den Blutgefäßen) bei Therapiebeginn
Alkoholdehydrogenasehemmer		
Disulfiram	Erhöhte Aktivität von Dopamin durch Hemmung der Verstoffwechslung von Dopamin durch Isoniazid und Disulfiram	Überwachung notwendig, neurologische Veränderungen (wie Benommenheit, Bewegungsstörungen (Ataxie), Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen) können auftreten, Therapie sollte dann abgebrochen oder Dosis von Disulfiram reduziert werden

Nierenfunktionsstörungen:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min) kann ISOZID® 100 mg unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosierung und mit

<u>Alosetron</u>	Blutspiegel von Alosetron ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
Immunmodulatoren (Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems)		
<u>Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff</u>	Wirkungsverlust des Impfstoffs (auch bei Anwendung gegen Blasenkarzinom)	Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Interferon beta-1a	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Isoniazid und Interferon beta-1a	Enge Überwachung, Leberfunktionstests
Immunsuppressiva (Arzneimittel zur Verminderung der Funktion des Immunsystems)		
<u>Ciclosporin</u>	Beeinflussung der Ciclosporin-Blutspiegel durch Isoniazid möglich	Überwachung der Blutspiegel und ggf. Dosisanpassung von Ciclosporin
Leflunomid / Teriflunomid	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Leflunomid / Teriflunomid und Isoniazid	Erhöhtes Risiko für Leberschäden, 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
Thalidomid	Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) 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 (Arzneimittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen)		
Fluvastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin	Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) ist durch Isoniazid und Fluvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin erhöht	Bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch
MAO-Hemmer (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)		
<u>Tranylcypromin</u> <u>Moclobemid</u>	Verstoffwechslung von Tranylcypromin und Moclobemid wird durch Isoniazid verlangsamt (klin. relevant nur bei Patienten, die Isoniazid langsam abbauen (Langsamacetylierer))	Wirkungsverstärkung von Tranylcypromin und Moclobemid bei Langsamacetylierern möglich, Überwachung
Muskelrelaxantien (Arzneimittel zur Entspannung der Skelettmuskulatur)		
<u>Tizanidin</u>	Verstoffwechslung von Tizanidin kann durch Isoniazid verlangsamt sein, Blutspiegel Tizanidin ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, Nebenwirkungen auf das Herz und das zentrale Nervensystem ▲, Wirkungsverstärkung von Tizanidin
<u>Chlorzoxazon</u>	Abbau ▼, Blutspiegel ▲ und Bioverfügbarkeit (um 125 %) ▲ von Chlorzoxazon	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Chlorzoxazon notwendig
Neuroleptika (Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen)		
<u>Haloperidol</u>	Verstoffwechslung von Haloperidol kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Engmaschige Kontrollen des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol

<u>Insulin und Derivate</u> <u>α-Glucosidasehemmer</u>	Wirkung der Antidiabetika kann beeinträchtigt sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, Wirkungsverlust
---	--	--

Die Anwendung von Isoniazid in Schwangerschaft und Stillzeit sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses erfolgen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“) 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 im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

3. Wie ist ISOZID® 100 mg einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Für die Tuberkulosetherapie gelten für Isoniazid die folgenden auf das Körpergewicht (KG) bezogenen Dosierungen für eine 1-mal tägliche Anwendung:

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

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

Für *Kinder unter 6 Jahren* wird die Einnahme der ermittelten Dosis in von der Apotheke aus ISOZID® 50 mg Tabletten, ISOZID® 100 mg Tabletten und/oder ISOZID® 200 mg Tabletten fachgerecht abgeteilter Menge und Form (zerkleinert und in einer geeigneten Einzeldosis abgefüllt) in Flüssigkeit, breiiger oder halbfester Nahrung empfohlen. Dabei sind auf die Wechselwirkungen von Isoniazid mit Getränken bzw. Nahrungsmitteln zu achten (siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).

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
> 15 bis ≤ 20	200 mg
> 20 bis ≤ 25	250 mg
> 25 bis ≤ 30	300 mg

Kinder < 3 Monaten

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

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

Nicht tägliche Einnahme (intermittierende Behandlung) bei Tuberkulose:

Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den gesamten Therapiezeitraum einzunehmen, da dieses Vorgehen eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Die intermittierende Behandlung der Tuberkulose wird in Deutschland nicht empfohlen. Eine Behandlung der Tuberkulose, in welcher die verordneten Arzneimittel nicht täglich, sondern in größeren Abständen eingenommen werden, soll nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Die Behandlung sollte überwacht erfolgen.

Erwachsene:

10 (8 - 12) mg/kg Körpergewicht 3x wöchentlich
Insgesamt sollte die Tagesmaximaldosis von 900 mg nicht überschritten werden.

Vorbeugende Medikamentengabe (Chemoprophylaxe) und Behandlung von latent-infizierten Risikopatienten (Chemoprävention):

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 vorbeugende

<u>Vitamin D</u>	Konzentration von Vitamin D im Blut durch Isoniazid reduziert	Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Vitamin D sind
------------------	---	---

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 Blut- oder Haut-Testergebnis, bei denen eine behandlungsbedürftige Tuberkulose mittels Röntgenaufnahme weitgehend ausgeschlossen wurde, gegeben.

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

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

Für Kinder unter 6 Jahren gelten dieselben Dosierungsempfehlungen, wie für die Therapie beschrieben (siehe oben). Ebenso gelten die Hinweise auf die Wechselwirkungen von Isoniazid mit Getränken bzw. Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ISOZID® 100 mg zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Wenn Sie unter leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 15 ml/min) leiden, können Sie ISOZID® 100 mg unter der Voraussetzung, dass Ihre Leberfunktion normal ist, ohne Dosisanpassung einnehmen.

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 (Abbau von Isoniazid ist in diesen Patienten verlangsamt) kann es zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit von Isoniazid kommen, da sowohl die Ausscheidung über die Nieren, als auch der Abbau in der Leber verzögert sind. Eine Überwachung der Isoniazid-Blutspiegel durch Ihren behandelnden Arzt ist daher zu empfehlen. Dialysepatienten sollten ISOZID® 100 mg erst nach Ende der Dialyse einnehmen.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Vorerkrankungen der Leber, wie einer überstandenen akuten Hepatitis (Leberentzündung), positiver Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder Alkoholmissbrauch, kann ISOZID® 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 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Ihr behandelnder Arzt wird entscheiden, ob eine einschleichende Dosierung mit Isoniazid, nötig ist. Bei schweren Leberfunktionsstörungen dürfen Sie ISOZID® 100 mg nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2. „ISOZID® 100 mg darf nicht eingenommen werden“).

Dosierung nach Therapieunterbrechung:

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

Art der Anwendung

Um eine optimale Aufnahme zu gewährleisten, soll ISOZID® 100 mg auf nüchternen Magen, d. h. am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei starker Magenunverträglichkeit (mit Erbrechen und Übelkeit) kann ISOZID® 100 mg mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. ISOZID® 100 mg soll in beiden Fällen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der allgemeinen Standardtherapie der Tuberkulose wird Isoniazid in der ersten 8-wöchigen Therapiephase mit weiteren Tuberkulosemitteln (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 gemäß dem Ergebnis der Resistenztestung von Ihrem Arzt entsprechend ausgewählt wurde.

Nur zur *Chemoprophylaxe* (vorbeugende Behandlung) und zur *Chemoprävention* (Behandlung von latent infizierten Risikopatienten) wird Isoniazid als Monosubstanz eingesetzt.

Die Chemoprophylaxe (vorbeugende Behandlung) erfolgt über 8 - 12 Wochen. Danach sollte erneut ein Haut- oder Bluttest durchgeführt werden. Bleiben die Tests negativ und Sie beschwerdefrei, sollte die Isoniazid-Therapie beendet werden. Bei positiven Testergebnissen muss die Therapie als Chemoprävention (Behandlung von latent infizierten Risikopatienten) über die Gesamtdauer von 9 Monaten fortgeführt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von ISOZID® 100 mg eingenommen haben, als Sie sollten

Verständigen Sie sofort einen Arzt, der gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen ergreifen kann.

Folgende Symptome sind nach akuter Überdosierung beschrieben worden:

Bei leichter Vergiftung:

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen					
				Absinken des Blutzuckers unter Normalwerte (Hypoglykämie)	Meist reversible Überfunktion von Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom) und Hirnanhangsdrüse (Hypophysenvorderlappen) ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
					Psychische Störungen (Reizbarkeit, Ängstlichkeit), Konzentrationsschwäche, Depression, Psychosen (maniform, kataton oder paranoid)
Erkrankungen des Nervensystems					
	Erkrankungen der Nervenendigungen (periphere Polyneuropathie mit Missempfindungen), Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel				Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Lethargie
Augenerkrankungen					
					Entzündungen des Sehnervs (Optikusneuritis), Doppelsehen (Diplopie), Schielen (Strabismus)
Herzkrankungen					
					Herzrhythmusstörungen, Blutdruckschwankungen mit Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					akutes Lungenversagen (Acute respiratory distress syndrome, ARDS)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Gastrointestinale Störungen (Durchfall, Verstopfung, Aufstoßen, Völlegefühl, Erbrechen)				Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)

Sprachstörungen, Bewegungsstörungen (Ataxie) und polyneuritische Reaktionen (Kribbeln, Muskelzittern, Schwindel usw.).

Bei schwerer Vergiftung:

Krampfanfälle (lokalisierte oder generalisierte epileptiforme Krämpfe), Bewusstlosigkeit, metabolische Azidose (Absenkung des pH-Wertes im Blut aufgrund einer Stoffwechselstörung), Atemstillstand.

Wenn Sie die Einnahme von ISOZID® 100 mg vergessen haben

Wenn Sie zu wenig ISOZID® 100 mg eingenommen haben, verständigen Sie ebenfalls in jedem Fall den behandelnden Arzt.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer längeren Unterbrechung muss Isoniazid einschleichend dosiert werden.

Wenn Sie die Einnahme von ISOZID® 100 mg abbrechen

Bei der Behandlung der Tuberkulose ist es von äußerst wichtiger Bedeutung, die Dosierungs- und Anwendungsvorschriften genau und zuverlässig einzuhalten, um die Heilungsaussichten nicht zu gefährden und Rückfälle zu vermeiden. Diese sind immer verbunden mit einer Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten infolge eines zunehmenden Wirkungsverlustes der eingesetzten Medikamente bei Abnahme der Empfindlichkeit der Tuberkuloseerreger (Resistenzentwicklung) und der Notwendigkeit des Wechsels auf weniger gut verträgliche und weniger wirksame Medikamente und die Lebensweise stärker einschränkende Maßnahmen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Isoniazid-bedingte Nebenwirkungen treten überwiegend alters- und dosisabhängig auf und finden sich häufiger bei Patienten mit verlangsamtem Abbau von Isoniazid (sog. Langsamacetylierern). Als häufigste Nebenwirkung einer Isoniazid-Therapie ist eine Veränderung der Leberwerte (Anstieg der Transaminasenaktivität) beschrieben, die in der Regel ohne Symptome verläuft und sich unter fortgeführter Therapie spontan zurückbildet. Es kann aber auch zum Auftreten einer symptomatischen Leberentzündung kommen, die in schweren Fällen tödlich verlaufen kann. Weitere häufige Nebenwirkungen einer Isoniazid-Therapie betreffen das Nervensystem und den Magen-Darm-Trakt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig:** mehr als 1 Behandler von 10
- Häufig:** 1 bis 10 Behandelte von 100
- Gelegentlich:** 1 bis 10 Behandelte von 1.000
- Selten:** 1 bis 10 Behandelte von 10.000
- Sehr selten:** weniger als 1 Behandler von 10.000
- Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
					Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Funktionsstörung des Knochenmarks (Knochenmarksdepression) mit z. B. Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Granulozytopenie, Anra-

Leber- und Gallenerkrankungen					
Erhöhung von Leberenzymen (Anstieg der Transaminasenaktivität)					Akute Leberentzündung (Hepatitis; in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Muskelzittern				Rheumatische Beschwerden (Gelenke und Muskulatur), Auflösung der quergestreiften Muskulatur (Rhabdomyolyse)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
					Nierenentzündung (Glomerulonephritis) ^c

- ^a u. a. akneiform besonders bei jüngeren Patienten
- ^b mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. Hormonstörungen (gonadotrope Störungen) / Vergrößerung der Brustdrüsen (Gynäkomastie) beim Mann
- ^c meist reversibel

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

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

anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ISOZID® 100 mg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ISOZID® 100 mg enthält

Der Wirkstoff ist: Isoniazid

1 Tablette ISOZID® 100 mg enthält:
100 mg Isoniazid

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Wie ISOZID® 100 mg aussieht und Inhalt der Packung

ISOZID® 100 mg ist eine weiße, runde, leicht gewölbte Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

ISOZID® 100 mg ist in Originalpackungen mit 50 und 100 Tabletten erhältlich.

ISOZID® ist außerdem in den Wirkstoffstärken 50 mg und 200 mg erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

					<p>Leukozytose), Thrombozytopenie), verschiedene Formen der Blutarmut (sideroachres- tische, hämo- lytische und megaloblas- täre Anämie, Pyridoxin- mangel- Anämie), Auftreten einer Gerinnungs- störung mit erhöhter Blu- tungsneigung (hämorrhagi- sche Dia- these) durch Entzündungen der Blutgefäße (Vasculitiden), immunologisch bedingter Blut- plättchenman- gel (Immun- thrombopen- ien) und andere Gerin- nungsstö- rungen, Ver- minderung aller Blutzellen (Panmyelopa- thie, aplas- tische Anämie)</p>
--	--	--	--	--	--

Erkrankungen des Immunsystems

					<p>Hautaus- schläge^a (Exantheme), pellagraäh- nliche Haut- symptome, schuppige Hauterkrank- ung (exfolia- tive Derma- titis), schwere Hautreaktio- nen (Stevens- Johnson- Syndrom), ver- mehrte Licht- sensitivität, Fieber, Asthma, Muskel- und Gelenkschmer- zen, Quincke- Ödem, ana- phylaktische Reaktionen, anaphylak- tischer Schock, Schmetterlings- flechte (Lupus erythematodes)</p>
--	--	--	--	--	---

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

Hersteller

SW Pharma GmbH
 Robert-Koch-Straße 1
 66578 Schiffweiler

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im **Mai 2015**.