

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **ISOZID comp. 300 mg N, Filmtabletten**

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Wirkstoffe: Isoniazid, Pyridoxinhydrochlorid

**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 comp. 300 mg N und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ISOZID comp. 300 mg N beachten?
3. Wie ist ISOZID comp. 300 mg N einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ISOZID® comp. 300 mg N aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ISOZID comp. 300 mg N und wofür wird es angewendet?**

ISOZID comp. 300 mg N ist ein gegen Tuberkulose wirksames Chemotherapeutikum (Arzneimittel).

ISOZID comp. 300 mg N 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 fixe Kombination von Isoniazid und Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>), wie sie in ISOZID comp. 300 mg N vorliegt, ist vorzugsweise angezeigt bei Patienten, bei denen ein Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Isoniazidbedingten Nervenerkrankung (Neuropathie) besteht.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von ISOZID comp. 300 mg N zu berücksichtigen.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ISOZID comp. 300 mg N beachten?

### **ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N einnehmen.

#### Nierenfunktionsstörungen:

Bei leichter bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min) kann ISOZID comp. 300 mg N unter der Voraussetzung, dass die Leberfunktion normal ist, in unveränderter Dosierung und mit unverändertem Dosierungsintervall verabreicht werden (*siehe Abschnitt 3. „Wie ist ISOZID comp. 300 mg N einzunehmen“*).

#### Leberfunktionsstörungen:

Unter der Therapie mit ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N zusammen mit anderen Arzneimitteln“*).

Während der Behandlung mit ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N sofort abzusetzen. Ist eine weitere Behandlung mit ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N einzunehmen?“*). Bei Wiederauftreten von Anzeichen einer Leberschädigung muss die Anwendung von ISOZID comp. 300 mg N unverzüglich und endgültig beendet werden.

Während der Behandlung mit ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N geboten, da schwere Leberentzündungen (Hepatitis) mit beschriebenen Todesfällen unter Isoniazid beobachtet wurden.

Sollten in Einzelfällen Erkrankungen peripherer Nerven (periphere Neuropathien) auftreten, obwohl ISOZID comp. 300 mg N 60 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B<sub>6</sub>) zur optimalen Vorbeugung dieser Nebenwirkung enthält, so bilden sich diese unter zusätzlicher Verabreichung einer höheren Vitamin B<sub>6</sub>-Dosis zurück.

### **Wechselwirkungen von Isoniazid mit anderen Wirkstoffen und Einfluss von Isoniazid auf körpereigene Stoffe**

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 comp. 300 mg N die Dosierung dieser Arzneimittel eventuell angepasst werden.

- Vitamin D

Bei der Behandlung mit ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N und Paracetamol kann es zu einer Leberschädigung durch üblicherweise unschädliche Dosen von Paracetamol kommen. Die Einnahme von Paracetamol unter ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Blut und Blutbestandteile auftreten können (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### **Einnahme von ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N kommen, die schlimmstenfalls lebensbedrohlich sein können.**

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 aufeinander beschrieben.

▲: Steigt

▼: Sinkt

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

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Alpha-1-Antagonisten (Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks)</b>		
<u>Alfuzosin</u>	Blutspiegel von Alfuzosin ▲	Überwachung der Hämodynamik (Blutfluss in den Blutgefäßen) bei Therapiebeginn
<b>Alkoholdehydrogenasehemmer</b>		
Disulfiram	Erhöhte Aktivität von Dopamin durch Hemmung der	Überwachung notwendig, neurologische Veränderungen

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
	Verstoffwechslung von Dopamin durch Isoniazid und Disulfiram	gen (wie Benommenheit, Bewegungsstörungen (Ataxie), Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen) können auftreten, Therapie sollte dann abgebrochen oder Dosis von Disulfiram reduziert werden
<b>Analgetika (Schmerzmittel)</b>		
Acetylsalicylsäure - <u>Isoniazid</u>	Wirkung von Isoniazid kann verringert sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<u>Opioide</u> (wie z. B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, Methadon, Codein)	Verstoffwechslung der Opiode wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Opiode
<u>Paracetamol</u>	Isoniazid erhöht das Risiko von Leberschäden	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung
<b>Anästhetika (Narkosemittel)</b>		
<u>Isofluran</u> <u>Enfluran</u>	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 (Schnellacetylierer))	Nephrotoxizität (schädigende Wirkung auf die Nieren)▲, Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Schnellacetylierern nach operativem Eingriff
<b>Antiasthmatika (Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchialasthma)</b>		
<u>Theophyllin</u>	Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch Isoniazid verlangsamt	Blutspiegelkontrolle von Theophyllin, insbesondere nach Absetzen von ISOZID comp., ggf. Dosisanpassung von Theophyllin
<b>Antibiotika (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionskrankheiten)</b>		
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/Protionamid	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem durch Isoniazid und Ethionamid/Protionamid	Es sollte verstärkt auf Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem geachtet werden
<b>Anticholinergika</b>		
<u>Atropin</u>	Nebenwirkungen von Atropin werden verstärkt	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen

<b>Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Klinische Konsequenz</b>
<u>Darifenacin</u>	Abbau von Darifenacin kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Wirkungsverstärkung von Darifenacin möglich, ggf. Dosisanpassung von Darifenacin nötig
<b>Antidepressiva (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)</b>		
<u>Citalopram</u>	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
<b>Antidiabetika (Arzneimittel gegen Diabetes mellitus)</b>		
<u>Insulin und Derivate</u> <u>α-Glucosidasehemmer</u> <u>Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide,</u> <u>Inkretinmimetika</u> <u>DPP4-Hemmer</u>	Wirkung der Antidiabetika kann beeinträchtigt sein	Überwachung des Blutglukosespiegels, Wirkungsverlust oder Wirkungsverstärkung der Antidiabetika möglich, ggf. Dosisanpassung nötig
<b>Antiepileptika (Arzneimittel gegen Epilepsie)</b>		
<u>Carbamazepin</u>	Verstoffwechslung von Carbamazepin wird durch Isoniazid verlangsamt, die leberschädigende Wirkung von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht sein	Enge klinische Überwachung notwendig, Carbamazepinspiegelbestimmung und Leberfunktionstests notwendig, ggf. Dosisanpassung von Carbamazepin nötig
<u>Phenytoin</u>	Verstoffwechslung von Phenytoin wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, Bestimmung der Hydantoinlevel im Blut, ggf. Dosisanpassung von Phenytoin, Kontrolle der Phenytoinspiegel nach Absetzen von ISOZID comp. empfohlen
<u>Primidon</u>	Verstoffwechslung von Primidon wird durch Isoniazid verlangsamt	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung von Primidon notwendig
<u>Valproinsäure</u>	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
<b>Antikoagulantien (Arzneimittel zur Blutverdünnung)</b>		
<u>Warfarin und andere Cumarine</u>	Verstoffwechslung wird durch Isoniazid verlangsamt, Blutungsneigung ▲	Bei Therapie: engmaschige Kontrolle der Blutgerinnung (Quick- bzw. INR-Werte), insbesondere auch nach Absetzen von ISOZID comp., ggf. Dosisanpassung von Warfarin und anderen Cumarinen nötig

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Antiparkinsonmittel</b>		
<u>Levodopa</u>	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
<b>Antiprotozoika (Arzneimittel gegen Parasiteninfektionen)</b>		
Chloroquin	Risiko einer peripheren Neuropathie (Nervenschädigung) ist durch Isoniazid und Chloroquin erhöht	Enge Überwachung notwendig, bei Anzeichen einer peripheren Neuropathie Therapieabbruch nötig
<u>Halofantrin</u>	Verstoffwechselung von Halofantrin durch Isoniazid ▼, Blutspiegel von Halofantrin ▲	Nebenwirkungen auf das Herz ▲, EKG vor, während und nach Therapiebeginn notwendig, enge Überwachung nötig
<b>Beta-Blocker (Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks)</b>		
Propranolol - <u>Isoniazid</u>	Abbau von Isoniazid im Blut (Plasmaclearance) kann durch Propranolol verringert sein	Leicht erhöhte Isoniazid-Blutspiegel können auftreten, klinische Relevanz wahrscheinlich gering
<b>Chemokinrezeptor-5-Antagonist (Arzneimittel gegen HIV-Infektionen)</b>		
<u>Maraviroc</u>	Isoniazid kann die Blutkonzentration von Maraviroc erhöhen	Ggf. Dosisanpassung von Maraviroc erforderlich
<b>Glucocorticoide</b>		
<u>Budesonid</u>	Blutkonzentration von Budesonid kann durch Isoniazid erhöht sein	Wirkungsverstärkung von Budesonid in der Langzeittherapie möglich
Prednisolon - <u>Isoniazid</u>	Isoniazid-Blutspiegel können durch Prednisolon reduziert sein	Wirkung von Isoniazid kann herabgesetzt sein, ggf. Dosisanpassung erforderlich
<b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Arzneimittel gegen Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen)</b>		
<u>Alosetron</u>	Blutspiegel von Alosetron ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<b>Immunmodulatoren (Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems)</b>		
<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
<b>Immunsuppressiva (Arzneimittel zur Verminderung der Funktion des Immunsystems)</b>		
<u>Ciclosporin</u>	Beeinflussung der Ciclosporin-Blutspiegel durch Isoniazid möglich	Überwachung der Blutspiegel und ggf. Dosisanpassung von Ciclosporin

<b>Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Klinische Konsequenz</b>
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
<b>Lipidsenker (Arzneimittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen)</b>		
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
<b>MAO-Hemmer (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)</b>		
<u>Tranlycypromin</u> <u>Moclobemid</u>	Verstoffwechslung von Tranlycypromin und Moclobemid wird durch Isoniazid verlangsamt (klin. relevant nur bei Patienten, die Isoniazid langsam abbauen (Langsamacetylierer))	Wirkungsverstärkung von Tranlycypromin und Moclobemid bei Langsamacetylierern möglich, Überwachung
<b>Muskelrelaxanzien (Arzneimittel zur Entspannung der Skelettmuskulatur)</b>		
<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
<b>Neuroleptika (Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen)</b>		
<u>Haloperidol</u>	Verstoffwechslung von Haloperidol kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Engmaschige Kontrollen des neurologischen Status erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Haloperidol
<u>Pimozid</u>	Verstoffwechslung von Pimozid wird durch Isoniazid verlangsamt ▼, Plasmaspiegel Pimozid ▲	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, schwere Nebenwirkungen auf das Herz



Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<b>Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) (Arzneimittel gegen Virusinfektionen)</b>		
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
<b>Opioidantagonisten (Arzneimittel zur Wirkungshebung von Opioiden)</b>		
Naltrexon	Erhöhtes Risiko von Leberschäden durch Isoniazid und Naltrexon	Gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden, Leberfunktionstests erforderlich
<b>Phosphodiesterasehemmer (Arzneimittel zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung)</b>		
<u>Roflumilast</u>	Isoniazid kann die Bioverfügbarkeit von Roflumilast und Roflumilast N-Oxid erhöhen	Wirkungsverstärkung von Roflumilast möglich
<b>Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM) (Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs)</b>		
<u>Toremifen</u>	Isoniazid kann die Konzentration von Toremifen im Blut erhöhen	Regelmäßige Messung der Elektrolyte, Blutbild, Leberfunktionstest
<b>Spasmolytika (Arzneimittel zur Entspannung der glatten Muskulatur)</b>		
<u>Tolterodin</u>	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
<b>Steroide</b>		
Chenodesoxycholsäure - <u>Isoniazid</u>	Verstoffwechslung und Eliminierung von Isoniazid kann erhöht sein	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen
<b>Sympathomimetika</b>		
<u>Adrenalin, Noradrenalin</u>		Nebenwirkungen ▲
<b>Thrombozytenaggregationshemmer (Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln)</b>		
<u>Clopidogrel</u>	Isoniazid setzt die Wirkung von Clopidogrel herab	Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen, enge Überwachung nötig
<b>Tranquillanzien (Psychopharmaka mit beruhigender Wirkung)</b>		
<u>Benzodiazepine</u> (wie z. B. Diazepam, Midazolam, Triazolam)	Verstoffwechslung der Benzodiazepine kann durch Isoniazid verlangsamt sein	Enge Überwachung, ggf. Dosisanpassung der Benzodiazepine notwendig
<b>Vitamine</b>		
<u>Vitamin B<sub>6</sub></u>	Eliminierung von Vitamin B <sub>6</sub> (Pyridoxin) durch Isoniazid ▲	Vorbeugende Gabe von Vitamin B <sub>6</sub> (Pyridoxin) während der Therapie mit ISOZID comp. empfohlen

Wirkstoffgruppe/ Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<u>Vitamin D</u>	Konzentration von Vitamin D im Blut durch Isoniazid reduziert	Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Vitamin D sind Kontrollen der Blut-Calciumspiegel, der Blut-Phosphat Spiegel sowie der Nierenfunktion erforderlich, ggf. Dosisanpassung von Vitamin D erforderlich
<b>Zytostatika (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)</b>		
<u>Bendamustin</u>	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
<u>Gefitinib</u>	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
<u>Pazopanib</u>	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

### Wechselwirkungen von Vitamin B<sub>6</sub> mit anderen Arzneimitteln

Wirkstoff	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
<u>L-Dopa</u> (Mittel zur Behandlung der Parkinsonkrankheit)	Verstoffwechslung von L-Dopa wird durch Vitamin B <sub>6</sub> erhöht	Wirkung von L-Dopa abgeschwächt
<u>Isoniazid</u>	Verstärkte Ausscheidung von Vitamin B <sub>6</sub> im Urin	Vorbeugende Gabe von Vitamin B <sub>6</sub> während der Therapie mit Isoniazid. empfohlen

### Einnahme von ISOZID comp. 300 mg N zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Nach Nahrungsaufnahme, insbesondere nach Aufnahme von Kohlenhydraten, ist die Aufnahme von Isoniazid 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 comp. 300 mg N auf nüchternen Magen einnehmen und die genannten Nahrungsmittel während der Behandlung meiden.

Während der Anwendung von ISOZID comp. 300 mg N 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 B<sub>6</sub> (Pyridoxin) verschreiben.

Vitamin B<sub>6</sub> passiert ebenfalls den Mutterkuchen (Plazenta). Daten zu möglichen schädigenden Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Kindes liegen nicht vor.

#### 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 B<sub>6</sub> (Pyridoxin) verordnen.

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 comp. 300 mg N 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 comp. 100 mg N Tabletten, ISOZID comp. 200 mg N Filmtabletten und/oder ISOZID comp. 300 mg N Filmtabletten 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 comp. 300 mg N 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 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 comp. 300 mg N zusammen mit Nahrungsmittel, 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2. „**ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N auf nüchternen Magen, d. h. am besten mindestens ½ Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei starker Magenunverträglichkeit (mit Erbrechen und Übelkeit) kann ISOZID comp. 300 mg N mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. ISOZID comp. 300 mg N 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 eine Gesamtdauer von 9 Monaten fortgeführt werden.

In ISOZID comp. 300 mg N liegt eine Kombination von Isoniazid mit Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B<sub>6</sub>) in einem Mengenverhältnis von 5:1 vor. Vitamin B<sub>6</sub> trägt zur Verträglichkeit des Isoniazids bei, da Isoniazid in den körpereigenen Vitamin B<sub>6</sub>-Stoffwechsel eingreift. Die Kombination beider Substanzen sollte bevorzugt bei den Patienten angewandt werden, bei denen ein Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Nervenerkrankung durch Isoniazid (Neuropathie) besteht (*siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“*). Eine besondere Risikogruppe für diese Indikationen stellen z. B. mangelernährte Patienten, Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit, HIV-Patienten, Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion sowie Schwangere und Stillende dar.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Wenn Sie eine größere Menge ISOZID comp. 300 mg N eingenommen haben, als Sie sollten**

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

Folgende Symptome sind nach akuter Überdosierung von Isoniazid beschrieben worden:

Bei leichter Vergiftung:

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.

Bei längerer täglicher Einnahme von Vitamin B<sub>6</sub> in Dosen  $\geq$  500 mg können schwere neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

**Wenn Sie die Einnahme von ISOZID comp. 300 mg N vergessen haben**

Wenn Sie zu wenig ISOZID comp. 300 mg N 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 comp. 300 mg N 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. Langsam-acetylierern).

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.

#### **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt:**

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauch und Rücken verursacht (Pankreatitis, Häufigkeit nicht bekannt).
- Schwere großflächige Hautschäden (Ablösung der Epidermis und der Schleimhautoberflächen (toxische epidermale Nekrolyse, TEN, kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)).
- Eine Arzneimittelreaktion, die Ausschlag, Fieber, Entzündungen innerer Organe, hämatologische Anomalien und systemische Erkrankung verursacht (DRESS-Syndrom, kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen).
- Folgende auf Leberprobleme zurückzuführende Symptome. Gelbfärbung der Haut oder des Weißes der Augen, dunkel gefärbter Urin und blass gefärbter Stuhlgang, Müdigkeit, Schwäche, Unwohlsein, Appetitmangel, Übelkeit oder Erbrechen (Hepatitis, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>) ist allgemein gut verträglich, jedoch können bei chronischer Einnahme hoher Dosen Erkrankungen peripherer Nerven (periphere Neuropathien) und Kopfschmerzen auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
<b>Häufig:</b>	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
<b>Gelegentlich:</b>	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
<b>Selten:</b>	kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
<b>Sehr selten:</b>	kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

**Mögliche Nebenwirkungen:**

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
					<p>Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Funktionsstörung des Knochenmarks (Knochenmarksdepression) mit z. B. Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Granulozytopenie, Agranulozytose), Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie), verschiedene Formen der Blutarmut (sideroachrestische, hämolytische und megaloblastäre Anämie, Pyridoxinmangel-Anämie), Auftreten einer Gerinnungsstörung mit erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) durch Entzündungen der Blutgefäße (Vasculitiden), immunologisch bedingter Blutplättchenmangel (Immunthrombopenien) und andere Gerinnungsstörungen, Verminderung aller Blutzellen (Panmyelopathie, aplastische Anämie)</p>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
					<p>Hautausschläge<sup>a</sup> (Exantheme), pellagraähnliche Hautsymptome, schuppige Hauterkrankung (exfoliative Dermatitis), schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom), vermehrte Lichtsensitivität, Fieber, Asthma, Muskel- und Gelenkschmerzen, Quincke-Ödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Schmetterlingsflechte</p>



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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	Gastrointestinale Störungen (Durchfall, Verstopfung, Aufstoßen, Völlegefühl, Erbrechen)				Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
Erhöhung von Leberenzymen (Anstieg der Transaminasenaktivität)		Leberentzündung (Hepatitis)			Akute Leberentzündung (Hepatitis; in schweren Fällen tödlicher Verlauf möglich)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
	Muskelzittern				Rheumatische Beschwerden (Gelenke und Muskulatur), Auflösung der quergestreiften Muskulatur (Rhabdomyolyse)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
					Nierenentzündung (Glomerulonephritis) <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
			Schwere großflächige Hautschäden (Toxische epidermale Nekrolyse), Arzneimittelreaktion mit Ausschlag, Fieber, Entzündungen innerer Organe, Blutbildveränderungen und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)		
<b>Gefäßerkrankungen</b>					
					Entzündung der Blutgefäße

<sup>a</sup> u.a. akneiform besonders bei jüngeren Patienten

<sup>b</sup> mit Menstruationsstörungen bei der Frau bzw. Hormonstörungen (gonadotrope Störungen) / Vergrößerung der Brustdrüsen (Gynäkomastie) beim Mann

<sup>c</sup> 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: <http://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 comp. 300 mg N 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. Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was ISOZID comp. 300 mg N enthält**

Die Wirkstoffe sind: Isoniazid, Pyridoxinhydrochlorid

Eine Filmtablette ISOZID comp. 300 mg N enthält 300 mg Isoniazid und 60 mg Pyridoxinhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Copovidon, Crospovidon (Typ A, Ph. Eur.), Talkum, Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Titandioxid (E171)

#### **Wie ISOZID comp. 300 mg N aussieht und Inhalt der Packung**

ISOZID comp. 300 mg N ist eine weiße, runde, leicht gewölbte Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „300“ auf der anderen Seite.

Originalpackungen mit 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

ISOZID comp. ist außerdem in den Wirkstoffstärken 100 mg und 200 mg erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### Pharmazeutischer Unternehmer

RIEMSER Pharma GmbH  
An der Wiek 7  
17493 Greifswald - Insel Riems  
phone +49 30 338427-0  
fax +49 38351 308  
e-mail info@RIEMSER.com

#### Hersteller

SW Pharma GmbH  
Robert-Koch-Straße 1  
66578 Schiffweiler

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im **Oktober 2018**.