



LFM-ISONIAZIDA

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA – LFM

**COMPRIMIDOS SIMPLES
100mg**



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

LFM-ISONIAZIDA 100mg

DCB: ISONIAZIDA

APRESENTAÇÃO:

Forma Farmacêutica: Comprimidos simples de 100mg. Cada caixa contém 500 comprimidos.

“VIA ORAL.”

“USO ADULTO E PEDIÁTRICO.”

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido simples contém 100mg de Isoniazida

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, gelatina branca, estearato de magnésio, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

É indicado para tratamento e quimioprofilaxia de todas as formas de tuberculose pulmonares, causadas por cepas do bacilo da tuberculose sensíveis à isoniazida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários são os trabalhos encontrados na literatura que confirmam a eficácia da isoniazida no tratamento da tuberculose:

- Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Normas e Manuais Técnicos, n. 148. p. 28-30, 2002 ou edições posteriores;
- Fundamentos farmacológico-clínicos de medicamentos de uso corrente. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM.
- FILHO, A. C.; KRITSKI, A. L.; BARRETO, A. W. II Congresso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J. Bras. de Pneumologia, 30 supl. 1, p.S57-S86, 2004.
- ZWARENSTEIN, M.; SCHOEMAN, J.H.; VUNDULE, C.; LOMBARD, C.J.; TATLEY, M. Randomized controlled trial of self supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet, n.352, p.1340-1343, 1998.
- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. Am Rev Resp Dis. n. 116:p 807-820, 1977.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

A isoniazida é um derivado sintético do ácido isonicotínico. Inibe a síntese do ácido micólico, um componente importante da parede de micobactérias, não atuando contra outros tipos de bactérias. É considerada um fármaco primário, sendo utilizada no tratamento de todas as formas de tuberculose causadas por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis à isoniazida. Tem ação bactericida extracelular.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: é rápida e completamente absorvida no sistema digestivo após ser administrada por via oral e parenteral. Proporciona picos sanguíneos dentro de 1 a 2 horas e que diminuem em mais de 50% dentro de 6 horas. A taxa e o montante da absorção diminuem com os alimentos.

Distribuição: Possui ampla distribuição nos diversos tecidos e fluidos corporais incluindo o líquido cefalorraquidiano, quando apresenta níveis equivalentes a 20% dos níveis no sangue, mas que se elevam quando existe inflamação das meninges, podendo se igualar à concentração sérica.

Difunde-se também no líquido pleural, tecidos, órgãos e excreções (saliva e fezes). Atravessa a barreira placentária e é secretada no leite.

Metabolismo: a biotransformação é hepática, por acetilação. Doença hepática pode prolongar o clearance da isoniazida. Em seres humanos há heterogeneidade genética quanto à velocidade de acetilação da isoniazida, isto é, existem indivíduos que são acetiladores rápidos e outros lentos, que tendem a apresentar manifestações de hepatotoxicidade.

Meia-vida: sua meia-vida fica em torno de uma hora em indivíduos acetiladores rápidos e de três a cinco horas nos lentos, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias. Os acetiladores rápidos metabolizam a isoniazida cerca de 5 a 6 vezes mais rápido que os acetiladores lentos. O grau de acetilação não altera significativamente a eficácia da isoniazida. No entanto, a acetilação lenta pode levar a níveis mais elevados de isoniazida e provocar aumento das reações tóxicas.

A duração da ação é prolongada, e assim, os níveis da concentração sanguínea necessários para que ocorra ação contra as micobactérias são muito baixos. Permite o uso de dose única diária ou em dias alternados. A absorção e biodisponibilidade oral são diminuídas com a presença de alimentos.

Excreção: cerca de 50 a 70% de uma dose de isoniazida é excretada como droga inalterada e metabólitos pelos rins em 24 horas. A excreção independe da função renal.

4. CONTRAINDICAÇÃO

Pacientes que possuam hipersensibilidade à isoniazida. Recomenda-se seu uso com cautela em pacientes portadores de distúrbios hepáticos, renais e do sistema hematopoético, ou aos que apresentam certas enfermidades do sistema nervoso central como: epilepsia, esquizofrenia, podendo ainda motivar erupções cutâneas e hipertermia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: suspender a administração do medicamento ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade ou piora da função hepática e renal.

A alergia à isoniazida pode provocar febre, várias erupções cutâneas (saída de líquido da pele), hepatite e exantemas. Podem ocorrer reações hematológicas (agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, anemia), inflamação nos nervos e atrofia ocular.

Uso cauteloso em pacientes que têm porfiria ou hepatopatia (monitorizar funções do fígado).

Em alguns pacientes pode ocorrer hiperbilirrubinemia por competição. A elevação das bilirrubinas ou transaminases como dado isolado, não impõe a interrupção no emprego do medicamento. Indica-se avaliação clínica e laboratorial evolutiva para melhor decisão.

Pacientes idosos, alcoólatras, diabéticos e desnutridos podem apresentar polineuropatia periférica que se evita com a utilização preventiva de piridoxina. Evitar uso concomitante de salicilatos e laxantes contendo magnésio.

Bebidas alcoólicas: é maior a incidência de hepatite medicamentosa nos pacientes que tomam diariamente bebidas alcoólicas. Orientar o paciente para evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Deve-se considerar a possibilidade de aumento na frequência de convulsões em epiléticos.

Considerar também insuficiência renal, condições de acetilação lenta (aumenta o risco de efeitos adversos), antecedentes de psicose, e gravidez e lactação.

Carcinogênese: a isoniazida provoca o aparecimento de tumores em camundongos.

São recomendados exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com a isoniazida, mesmo que não ocorram sintomas.

É recomendada a administração de piridoxina em indivíduos que têm propensão a desenvolver neuropatia periférica secundária ao uso de isoniazida.

Em pacientes com comprometimento renal não é necessário reduzir as doses, mas em caso de real necessidade, pode-se empregá-la sob supervisão médica.

Gravidez e lactação

Como não existem estudos que comprovem a segurança da utilização de Isoniazida durante a gravidez, este medicamento não deve ser usado, a menos que, a critério médico, os benefícios esperados para a mãe sejam superiores aos possíveis riscos para o feto, apesar disso ressalta-se que a tuberculose não tratada é mais perigosa para a grávida e feto do que o tratamento da doença. A Isoniazida passa para o leite materno e, portanto, é preciso avaliar a relação risco/benefício. Caso seja administrado, existe um risco teórico de neuropatia e convulsões. Recomenda-se uso preventivo de piridoxina para a mãe e o bebê. Deve-se monitorar o lactente para identificar possível toxicidade.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.”

Populações especiais

Pacientes idosos, diabéticos, alcoólatras e desnutridos podem apresentar polineuropatia periférica, neste caso o médico deve orientar uso preventivo de piridoxina, que pode evitá-la. O uso deve ser cauteloso em pacientes com problemas no fígado e rins, pois apresentam maiores riscos de efeitos tóxicos. Nestes casos, o tratamento somente deve ser empregado em casos de real necessidade e sob supervisão médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento – Medicamento

- Aumento da hepatotoxicidade com a administração de isoniazida com anestésicos como enflurano, halotano ou isoflurano.
- Aumento da neurotoxicidade com cicloserina.

- A isoniazida aumenta a ação e o risco de efeitos tóxicos da carbamazepina, etossuximida, fenitoína, diazepam e teofilina. A carbamazepina possivelmente aumenta o efeito tóxico de isoniazida no fígado.
- Antiácidos (hidróxido de alumínio e magnésio) e adsorventes (carvão ativado) reduzem a absorção da isoniazida.
- Antifúngicos: concentração plasmática de cetoconazol pode ser reduzida.
- Teofilina: a isoniazida possivelmente aumenta a concentração plasmática de teofilina, aumentando seu efeito e risco de toxicidade.
- Meperidina: uso concomitante aumenta risco de hipotensão arterial ou depressão do sistema nervoso central.
- Dissulfiram: uso concomitante pode causar alterações comportamentais ou na coordenação motora.
- Anticoagulantes orais como varfarina podem ter efeito aumentado pela isoniazida.
- Rifampicina: a concentração conjunta pode provocar maior taxa de hepatotoxicidade.

Medicamento – Álcool

O consumo diário de bebidas alcoólicas aumenta o risco de efeito tóxico do medicamento no fígado.

Medicamento – Exame Laboratorial

A isoniazida interfere na determinação da glicosúria e dos níveis de bilirrubinas e transaminases. Pode haver aumento transitório dos níveis de transaminases no sangue de alguns doentes, mas geralmente voltam ao normal, sem necessidade de interromper o tratamento.

Medicamento – Alimento

Evite comer alimentos ricos em tiramina e histamina (alguns queijos, vinho, salame, soja, suplementos em pó contendo proteínas, carne de sol), pois interagem com a isoniazida. A absorção da isoniazida é diminuída quando tomada junto com alimentos, este medicamento deve ser ingerido 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em local fresco (15°C a 30°C); protegido da luz e umidade.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Características físicas e organolépticas

O comprimido LFM-Isoniazida 100 mg é de cor branca a branco-amarelada, circular, plano, sulcado, gravado.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA

O produto deve ser ingerido pela manhã, em jejum ou duas horas após a refeição, com algum líquido, sem mastigar, com outros medicamentos para tuberculose.

A administração de LFM-Isoniazida não deve ser interrompida nem se deve alterar a dose e o intervalo da administração sem orientação médica. É muito importante respeitar os horários de tomada deste medicamento. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deve ser orientado para tomar o quanto antes, a menos que esteja muito próximo da dose seguinte. Se houver esquecimento de duas ou mais doses, o médico deve ser avisado.

Em caso de grande desconforto digestivo, recomenda-se administrar após uma refeição leve.

É aconselhável observar o Guia de Vigilância Epidemiológica, 7ª edição, Série A, Normas e Manuais Técnicos, 2009 do Ministério da Saúde.

Na maioria das formas de tuberculose indica-se a dose de 5 mg/kg de peso corporal durante seis meses com dose máxima de 400 mg/dia. No caso de crianças, a dose máxima é de 10 mg/kg/dia. Em quaisquer indicações citadas, recomenda-se a associação com rifampicina e pirazinamida durante os primeiros 2 meses e com rifampicina nos 4 meses subsequentes. Em muitas formas de tuberculose prolonga-se o tratamento por mais 6 meses, mantendo a isoniazida como monoterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Desconhecido: não pode ser estimada por dados disponíveis.

A seguir encontram-se as reações adversas que podem estar relacionadas com o uso da isoniazida:

- Reação muito comum: As reações mais graves são neuropatia periférica e hepatite, especialmente em pessoas com mais de 35 anos. A neuropatia, em geral reversível, é mais comum em desnutridos, alcoólatras ou hepatopatas.
- Reações com frequências não estabelecidas: A hepatite, efeito adverso mais importante, é mais frequente em idosos e alcoólatras e pode ser fatal. Outras manifestações são náuseas, vômitos, dor no estômago e reações de hipersensibilidade que incluem febre, linfadenopatia, erupção cutânea e vasculite, eritema multiforme, púrpura e agranulocitose. Ademais foram relatados, neurite óptica, convulsões, episódios psicóticos, síndrome semelhante a doença lúpus eritematoso sistêmico, pelagra, hiperglicemia e ginecomastia além de acidose metabólica, síndrome reumatoide e retenção urinária.

Entre mais de 2000 pacientes estudados, a incidência de reações adversas à isoniazida foi estimada em 5,4%. As reações comuns e proeminentes foram: exantema (2%) e febre (1,2%). As reações incomuns foram: icterícia (0,6%) e neurite periférica. Entretanto, a não administração concomitante de piridoxina eleva os casos de neurite periférica para reação comum (2%) em pacientes que receberam 5 mg/kg/dia do fármaco e para doses mais altas, a neurite periférica passa a ser uma reação muito comum em 10-20% dos pacientes. A lesão hepática é rara em pacientes com menos de 20 anos e incomum (0,3%) para indivíduos na faixa etária de 20-34 anos, com aumento da incidência para 1,2 – 2,3% em pessoas de 35-49 anos e de mais de 50 anos, respectivamente. De forma muito rara (menor ou igual a 0,01%) pode ocorrer: neurite óptica, ataxia, distúrbios mentais, descoordenação motora, sintomas artríticos, contrações musculares, tontura, parestesias, torpor, encefalopatia tóxica, convulsões, náuseas, vômitos e dor epigástrica.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal e entre em contato com o setor de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico da Marinha pelo telefone (21) 3860-2859.”

10. SUPERDOSE

Os sinais de superdosagem do medicamento são vômitos, acidose metabólica, hiperglicemia, convulsões e coma.

Deve-se promover o esvaziamento gástrico nas ingestões recentes e administrar carvão ativado na dose de 1g/kg de peso até 50 kg. Deve-se aplicar piridoxina, em doses elevadas, por via intravenosa. A acidose pode ser corrigida, cautelosamente, com bicarbonato de sódio. Também se promove a diurese com agentes osmóticos. Lavagem gástrica, se indicada; piridoxina 300 mg intravenosa ou intramuscular e cuidados com os distúrbios respiratórios e hidroelectrolíticos; diazepam intravenoso para o controle de convulsões.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

DIZERES LEGAIS:

LFM-Isoniazida 100mg - Registro no Ministério da Saúde – MS: 1.2625.0029

Farmacêutico Responsável: Jacques Magalhães Sato - CRF-RJ N° 6513

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA – www.lfm.mar.mil.br

Avenida Dom Hélder Câmara, N° 315 – Benfica – Rio de Janeiro - RJ.

CNPJ 00394.502/0071-57

“Indústria Brasileira”

SAC: (0XX21) 3860-2859

sac@lfm.mar.mil.br

“USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.”

“SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.”

“VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.”

“Esta bula foi aprovada pela ANVISA em dd/mm/2015.”





Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
Xx/xx/2015	Não disponível (gerado no momento do peticionamento)	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação da Bula – RDC 60/12	VP e VPS	Comprimidos simples de 100 mg.