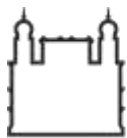


Farmanguinhos isoniazida + rifampicina

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Comprimidos revestidos

150 mg + 300 mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina

Isoniazida + rifampicina

APRESENTAÇÕES

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina (150 + 300) mg se apresenta em embalagem contendo 100 comprimidos revestidos no total.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO, COM IDADE IGUAL OU MAIOR A 10 ANOS E COM PESO CORPORAL A PARTIR DE 20 KG

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada comprimido revestido contém 150 mg de isoniazida e 300 mg de rifampicina.

Excipientes: celulose microcristalina 101, celulose microcristalina 102, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, croscarmellose sódica, povidona, lauril sulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, água purificada, álcool polivinílico (revestimento), dióxido de titânio (revestimento), talco (revestimento), lecitina de soja (revestimento), goma xantana (revestimento) e corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina está indicado para todas as formas de tuberculose ativa (TB), na fase de manutenção do tratamento dos casos novos e retratamento de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar em pacientes infectados ou não por HIV, durante 4 meses; e durante 10 meses da forma meningoencefálica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A revisão das evidências de eficácia e segurança do tratamento dos novos casos de tuberculose com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol seguida por fase de manutenção com rifampicina, isoniazida por 4 meses dão suporte a uma forte recomendação do uso deste tratamento com alto grau de evidência usando a metodologia GRADE pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Isoniazida

Isoniazida, ou H, é a hidrazida do ácido isonicotínico, com estrutura similar à piridoxina. É capaz de penetrar nas células fagocitárias e, por isso, é ativa contra formas intra e extracelulares. Há resistência cruzada com etionamida.

Mecanismo de ação:

A isoniazida inibe a síntese do ácido micólico, componente essencial da parede celular das micobactérias, sendo um forte bactericida.

Farmacocinética:

É bem absorvida no sistema digestivo, mas pode ocorrer significativo metabolismo de primeira passagem. A absorção e biodisponibilidade oral podem estar diminuídas com a presença de alimentos. 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. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite.

A biotransformação é hepática, por acetilação.

Em seres humanos há heterogeneidade genética quanto à velocidade de acetilação da isoniazida, isto é, existem indivíduos que são acetiladores rápidos e outros lentos, sendo estes os que tendem a apresentar manifestações de hepatotoxicidade. A sua meia-vida fica em torno de 1 hora em indivíduos acetiladores rápidos e de 3 a 5 horas nos lentos, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias. 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 isoniazida atravessa facilmente a barreira placentária, atingindo concentrações no líquido amniótico e no feto e é excretada no leite materno.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática e renal

A isoniazida não é indicada em geral em paciente com doença hepática prévia e cirrose. A sua utilização dependerá da avaliação do grau de disfunção hepática à critério médico.

Não há necessidade de ajuste de dose na disfunção renal, quando clearance de creatinina <30 mL/min em pessoas que fazem hemodiálise. Deve-se tomar Farmanguinhos isoniazida + rifampicina após o procedimento.

Pacientes portadores de diabetes

Nos pacientes com diabetes e tuberculose deve-se ficar atento às complicações referentes ao tratamento de ambas as doenças. Como o diabetes retarda a resposta microbiológica, pode ocorrer diminuição das taxas de cura, aumento das recaídas, além de maior evolução para tuberculose resistente. Nesse sentido, é de fundamental importância o tratamento diretamente observado, o adequado controle glicêmico e o controle do tratamento da TB por meio das baciloscopias mensais.

A isoniazida, por sua vez, pode reduzir o metabolismo das sulfaniluréis podendo levar a hipoglicemias. Como há a sinergia entre a rifampicina e isoniazida na utilização desse medicamento em que há uma metabolização mais rápida da metformina pela rifampicina, devido à complexidade das interações medicamentosas, caso o controle glicêmico não seja atingido durante o tratamento da TB, a insulinoterapia deverá ser instituída.

Rifampicina

A rifampicina é um antibiótico semi-sintético, derivado da rifamicina que inibe a síntese de RNA e com atividade bactericida e de amplo espectro. É altamente ativa contra *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium tuberculosis*. É também ativa contra cepas isoniazida-resistentes, e contra algumas micobactérias atípicas. Não há resistência cruzada com outras drogas antimicobacterianas.

Mecanismo de Ação:

A rifampicina bloqueia a transcrição, inibindo a síntese de RNA. Inibe especificamente a RNA-polimerase-DNA-dependente (DDRP) da bactéria sensível, cessando a síntese de proteínas da célula bacteriana. Antimicrobiano forte bactericida e esterilizante.

Farmacocinética:

É bem absorvida pelo trato gastrointestinal, mas esta absorção se reduz quando é administrada com alimentos. Depois de completamente absorvida os níveis plasmáticos médios são obtidos dentro de 1 e 4 horas.

Liga-se em 80% às proteínas e é muito solúvel em lipídios. Tem ampla distribuição orgânica incluindo o sistema nervoso. Atravessa a barreira placentária e é encontrada no leite materno.

A metabolização é hepática. A sua meia-vida é de três horas após uma dose única de 600 mg, diminuindo um pouco para as doses repetidas. É longa sua duração de ação porque os níveis necessários para a atividade antibacteriana são mínimos.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

Deve-se ser cuidadoso neste grupo de doentes com evidência de doença hepática prévia. No caso de doentes com doença hepática prévia Farmanguinhos isoniazida + rifampicina só deverá ser utilizado se o paciente não possuir cirrose e níveis sérios de AST/ALT menor que 3, o limite superior da normalidade. A rifampicina deve ser utilizada com cautela em pacientes com cirrose, a critério médico.

Alguns dos medicamentos antiTB apresentam hepatotoxicidade que pode ser potencializada pelas interações medicamentosas e o uso de doses acima das preconizadas. É importante considerar o peso do paciente no momento da prescrição do medicamento, durante todo o tratamento, visando a evitar dose excessiva.

Em pequeno percentual dos pacientes, observa-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico, seguida de normalização espontânea.

O tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem até cinco vezes o valor normal em pacientes sem sintomas digestivos, três vezes o valor normal, acompanhado de sintomas dispépticos, ou logo que a icterícia se manifeste. É recomendado encaminhar o paciente a uma unidade de referência secundária para acompanhamento clínico e laboratorial, além da adequação do tratamento, caso seja necessário.

Após a interrupção do tratamento, se houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do esquema básico da seguinte maneira: rifampicina + etambutol, seguida pela isoniazida, e por último a pirazinamida, com intervalo de três a sete dias entre elas. A reintrodução de cada medicamento deverá ser precedida da análise da função hepática. O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que foi possível retomar o esquema terapêutico completo.

Deve ser avaliada, individualmente, a necessidade de realização de prova de função hepática antes do início do esquema básico em alcoolistas, pois as mesmas podem estar alteradas.

No caso de pacientes com quadros graves de tuberculose e tuberculose miliar ou outras hepatopatias, por apresentarem maior risco de hepatotoxicidade, recomenda-se realização de prova de função hepática antes de iniciar o tratamento e avaliar a necessidade de introdução do esquema especial.

Pessoas com doença hepática prévia e cirrose podem usar o medicamento, somente à critério médico.

Idosos e pessoas desnutridas

No tratamento de idosos ou doentes desnutridos devem-se ter cuidados especiais, já que estes podem também requerer suplemento de vitamina B6 concomitante a administração de isoniazida. Nestes casos a dose de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina deverá ser avaliada caso-a-caso.

Pacientes portadores de diabetes

Nos pacientes com diabetes e tuberculose deve-se ficar atento às complicações referentes ao tratamento de ambas as doenças. Como o diabetes retarda a resposta microbiológica, pode ocorrer diminuição das taxas de cura, aumento das recaídas, além de maior evolução para tuberculose resistente. Nesse sentido, é de fundamental importância o tratamento diretamente observado, o adequado controle glicêmico e o controle do tratamento da TB por meio das baciloscopias mensais.

Quanto ao tratamento de ambas as comorbidades, deve-se considerar o fato da rifampicina ser um potente indutor do complexo enzimático P450, que acelera o metabolismo de vários medicamentos, incluindo os hipoglicemiantes orais tipo sulfonilureias (glibenclamida, glimepirida, glipizida), as metiglinidas (repaglinida e nateglinida) e biguanidas (metformina).

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida a uma ou a ambas as drogas.
- Contraindicado quando administrado concomitantemente com a combinação saquinavir/ritonavir.
- Pacientes com peso inferior a 20 kg.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com insuficiência hepática.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com menos de 20kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A combinação de isoniazida + rifampicina pode causar disfunção hepática. Todos os pacientes com doença hepática crônica, disfunção hepática ou disfunção renal grave devem fazer uso desta combinação sob rigorosa supervisão médica. Nestes pacientes deve ser realizado cuidadoso monitoramento laboratorial da função hepática através das transaminases (AST e ALT), antes do início da terapia e a cada duas a quatro semanas, a critério médico. Hepatite grave e por vez fatal pode ocorrer com uso desta combinação. O risco está relacionado à idade e doença hepática prévia. Portanto, pacientes devem ser monitorados pelos sintomas iniciais de hepatite como fadiga, fraqueza, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos. Se houver sinais de lesão hepato-celular, esta associação deve ser suspensa imediatamente. Em alguns casos, icterícia pode ocorrer nos dias iniciais do tratamento. A decisão de interromper o tratamento deve se feita após a avaliação da condição crônica do paciente e de repetidos resultados laboratoriais de função hepática, com a devida avaliação médica.
- Estados de desnutrição, alcoolismo e diabetes podem predispor à neuropatia periférica, com risco aumentado pelo uso de isoniazida. Nestes pacientes, o uso de piridoxina é recomendável. Quando o nível de saúde geral de uma comunidade é baixo, esta medida deve ser geral.
- Pacientes epiléticos devem ser cuidadosamente controlados, pelo risco de ataques convulsivos provocados pela isoniazida e atentar para interações medicamentosas dos medicamentos com os anticonvulsivantes (ver Quadro 1).
- Ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade, este medicamento deve ser suspenso e reinstituído em doses graduais, com os fármacos isolados, um após o outro, quando da melhora dos sintomas. Monitoramento da função hepática, com determinação das transaminases séricas é recomendado nesta situação.
- A rifampicina diminui a atividade dos anticoagulantes (ex: varfarina) e pacientes que fazem esse tratamento devem ter suas doses ajustadas e o tempo de protrombina controlado com maior frequência.
- **Mulheres em uso de anticoncepcionais orais devem adicionar outro método anticoncepcional (não hormonal) para prevenção da gravidez durante o tratamento.**
- Os pacientes devem ser advertidos da coloração vermelho-amarronzada ou vermelho-alaranjada dos líquidos orgânicos, como a urina, suor, lágrimas e até das lentes de contato.
- Nos pacientes que apresentaram efeito adversos maiores resultando em nefrite intersticial, anemia hemolítica, leucopenia, eosinofilia, agranulocitose, vasculite, trombocitopenia e rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal, o medicamento deve ser imediatamente e definitivamente suspenso.
- Os pacientes devem ser alertados para evitar o uso de bebidas alcoólicas, por risco de hepatite e neurite periférica e para comunicar ao serviço de saúde a ocorrência de fraqueza, fadiga, perda de apetite, náuseas ou vômitos, escurecimento da urina, dormência nas mãos e pés.

Efeito sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina pode causar sintomas como: tonturas ou desmaios, problemas de visão ou outros efeitos colaterais que podem afetar a capacidade para dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação (“categoria C”)

Não existem estudos bem controlados com rifampicina em mulheres grávidas. No entanto, esses medicamentos são utilizados há anos em mundo real não apresentando teratogenicidade. A vulnerabilidade apresentada pela mulher durante a gestação, agravada pela doença um desafio para os serviços de saúde e seu tratamento, além de importante para a condição da gestante, diminui o risco de transmissão da tuberculose ao feto e ao recém-nascido. Quando administrada durante as últimas semanas de gravidez, a rifampicina pode causar hemorragias pós-natais na mãe e na criança, para as quais pode estar indicado o tratamento com vitamina K. A rifampicina e a isoniazida são excretadas pelo leite materno, por isso o médico deve ser consultado sobre a amamentação. Gestantes e lactantes devem ser monitoradas quando a presença de reações adversas e recomenda-se a utilização de piridoxina nas gestantes, lactantes e lactentes pelo risco de toxicidade neurológica atribuída à isoniazida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

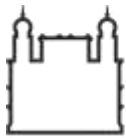
Sabe-se que a rifampicina induz e a isoniazida inibe certas enzimas do citocromo P-450. Em geral, o impacto dos efeitos concorrentes da rifampicina e da isoniazida no metabolismo de drogas submetidas a biotransformação através das vias afetadas é desconhecida. Portanto, deve-se ter cuidado ao prescrever Farmanguinhos isoniazida + rifampicina com drogas metabolizadas pelo citocromo P-450. Para manter os melhores níveis de sangue terapêutico, as dosagens de drogas metabolizadas por essas enzimas podem exigir ajuste ao iniciar ou parar Farmanguinhos isoniazida + rifampicina.

As interações medicamentosas dos fármacos antiTB podem ocorrer em dois níveis: (1) na absorção e (2) no metabolismo do fármaco. A rifampicina e a isoniazida requerem meio ácido para sua absorção, podendo ser reduzida com o uso concomitante de fármacos que aumentam o pH gástrico. A rifampicina é um exemplo de indutor enzimático, produzindo interações com muitos medicamentos.

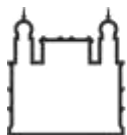
A presença de comorbidades com utilização concomitante de outros medicamentos associados ao tratamento antiTB requer monitoramento clínico diferenciado e pode necessitar que exames laboratoriais sejam solicitados com maior frequência (Quadro 1).

Quadro 1 – Interações medicamentosas dos fármacos antiTB e condutas recomendadas

FÁRMACO ANTITB	FÁRMACO DE INTERAÇÃO	EFEITO DA INTERAÇÃO	RECOMENDAÇÕES
Isoniazida	Derivados imidazólicos	Reduz a absorção da isoniazida.	Evitar uso concomitante.
	Antiácidos	Reduz a absorção da isoniazida.	Evitar uso concomitante.
	Fenilhidantoína	Maior hepatotoxicidade.	Evitar uso concomitante.



	Acetaminofen	Aumenta a hepatotoxicidade.	Evitar uso concomitante.
	Benzodiazepínicos	Potencializa o efeito dos benzodiazepínicos.	Monitorar sintomas e considerar redução de dose do benzodiazepínico.
	Carbamazepina	Indução de toxicidade neurológica.	Se possível, evitar uso concomitante.
	Cicloserina/ Terizidona	Maior neurotoxicidade.	Monitorar sintomas.
	Corticoide	Maior metabolismo da isoniazida.	Monitorar sintomas.
	Rifampicina	Maior hepatotoxicidade.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Sulfonilureia	Hipoglicemia.	Evitar uso concomitante. Caso necessário, ajustar a dose das sulfonilureias.
Rifampicina	Analgésicos	Reduz os níveis séricos dos analgésicos.	Ajustar dose dos analgésicos, se necessário.
	Antiácidos	Reduz a absorção da rifampicina.	Evitar uso concomitante.
	Anticoagulantes orais	Reduz o nível sérico do anticoagulante.	Evitar uso concomitante.
	Anticoncepcionais	Reduz o nível sérico dos anticoncepcionais.	Evitar uso concomitante e considerar uso de outros métodos contraceptivos.
	Barbitúricos	Reduz o nível sérico dos barbitúricos.	Avaliar necessidade de ajuste de dose.
	Beta-agonistas	Reduz o nível sérico dos beta-agonistas.	Evitar uso concomitante.
	Cetoconazol e Fluconazol	Reduz o nível sérico de ambos, ao mesmo tempo em que aumenta a hepatotoxicidade.	Considerar uso de outros agentes terapêuticos.
	Corticoides	Reduz o nível sérico do corticoide.	Avaliar necessidade de ajuste de dose do corticoide.
	Digitálicos	Reduz o nível sérico dos digitálicos.	Avaliar necessidade de reajuste de dose.
	Enalapril	Reduz o nível sérico	Evitar uso concomitante.



		do enalapril.	
	Etionamida	Maior hepatotoxicidade.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas quando indicado.
	Fenil-hidantoína	Maior hepatotoxicidade.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Hipoglicemiantes orais	Reduz o nível sérico dos hipoglicemiantes orais.	Monitorar níveis glicêmicos e considerar uso de insulina.
	Inibidores de protease	Reduz os níveis séricos dos IP.	Evitar uso concomitante.
	Isoniazida	Maior hepatotoxicidade.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Metadona	Reduz o nível sérico da metadona.	Avaliar ajuste de dose e evitar uso concomitante.
	Pirazinamida	Maior hepatotoxicidade; menor excreção de ácido úrico.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado. Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário.
	Propafenona	Reduz o nível sérico da propafenona.	Evitar uso concomitante.
	Quinidina	Reduz o nível sérico da quinidina.	Evitar uso concomitante.
	Sulfas	Maior hepatotoxicidade.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Teofilina	Reduz o nível sérico da teofilina.	Evitar uso concomitante.

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

Os pacientes que usam anticoncepcionais orais devem ser avisados para mudar para métodos não hormonais de controle de natalidade durante uso de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina. Além disso, o diabetes pode tornar-se mais difícil de controlar.

Quando a rifampicina é administrada concomitantemente com a combinação de saquinavir / ritonavir, o potencial de hepatotoxicidade é aumentado. Portanto, o uso concomitante de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina com saquinavir / ritonavir está contraindicado.

Interações com alimentos

A isoniazida possui atividade inibidora de monoamina oxidase podendo ocorrer interação com alimentos contendo tiramina (queijos e vinhos tintos). Alimentos que contenham histamina (atum e peixes tropicais) também devem ser evitados.

Alterações em exames laboratoriais

Os níveis terapêuticos de rifampicina mostraram inibir as determinações microbiológicas padrão do folato sérico e da vitamina B12. Assim, devem ser usados métodos de determinação alternativos. Também foi observada uma elevação transitória da bilirrubina sérica, pelo que este teste deve ser realizado antes da dose matinal de rifampicina.

Dada a eventualidade de reação cruzada e a falsos-positivos testes de detecção de opiáceos, testes de confirmação, tais como cromatografia gasosa e a espectrometria gasosa permitirá de maneira segura distinguir a rifampicina dos opiáceos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina comprimidos revestidos deve ser mantido em temperatura ambiente entre (15 e 30) °C, protegido da luz e umidade.

Prazo de validade

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina comprimidos revestidos possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Os comprimidos revestidos de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina (150 + 300) mg são oblongos, convexos, lisos e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Outros agentes contra tuberculose devem ser administrados na fase intensiva simultaneamente a Farmanguinhos isoniazida + rifampicina para melhor ação contra o *M. tuberculosis*. Os pacientes devem seguir a dose diária recomendada em jejum pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã.



Quadro 2 – Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos, adolescentes e crianças (≥ 10 anos)*

Esquema	Faixas de peso	Unidades/dose	Duração
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 kg	3 comprimidos	
	51 a 70 kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 kg	5 comprimidos	
RH	20 a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 kg	450 mg de rifampicina + 225 mg de isoniazida	
	51 a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg	
	Acima de 70 kg	750 mg de rifampicina + 375 mg de isoniazida	

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

* Exceto TB meningoencefálica e osteoarticular em que a fase de manutenção deverá ter no mínimo 10 meses, com o tempo total de tratamento de 12 meses.

Idosos

Doses inferiores podem ser recomendadas para pacientes idosos ou debilitados, a critério médico.

Crianças

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina é recomendado para uso a partir dos 20 kg, conforme faixas de peso do Esquema Básico, e de acordo com a capacidade da criança em engolir comprimidos, com idade igual ou superior a 10 anos.

Casos especiais

Tuberculose meningoencefálica e osteoarticular

Quando existir concomitância entre a forma meningoencefálica ou osteoarticular e quaisquer outras apresentações clínicas, em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) ou no tratamento da TB meningoencefálica em crianças, deve-se utilizar o esquema básico com prolongamento da fase de manutenção para 10 meses, ou seja, o tempo total de tratamento será de 12 meses.

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ser divididas em grupos de frequência:

A seguinte classificação de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); Muito raro ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir de dados disponíveis).

A frequência das reações à rifampicina e à isoniazida são classificadas como desconhecidas (não pode ser estimado a partir de dados disponíveis).

As reações à **rifampicina** que ocorrem com regimes de dosagem diários ou intermitentes incluem:

Infecções e infestações

Relato pós distribuição: colite pseudomembranosa, influenza consistindo em episódios de pirexia, arrepios, dor de cabeça, tonturas.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Frequentes: trombocitopenia com ou sem púrpura, geralmente associada à terapia intermitente, mas é reversível se a droga é interrompida assim que a púrpura ocorre.

Pouco frequentes: leucopenia.

Relato pós distribuição: coagulação intravascular disseminada, eosinofilia, agranulocitose, anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunitário

Relato pós distribuição: reação anafilática

Distúrbios endócrinos

Relato pós distribuição: insuficiência adrenal em pacientes com função adrenal comprometida.

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Relato pós distribuição: diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Relato pós distribuição: transtorno psicótico.

Doenças do sistema nervoso

Relato pós distribuição: hemorragia cerebral e fatalidades foram relatadas quando a administração de rifampicina foi continuada ou retomou após a aparência da púrpura.

Distúrbios oculares

Relato pós distribuição: coloração da lágrima

Distúrbios vasculares

Relato pós distribuição: choque, rubor, vasculite

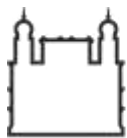
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Relato pós distribuição: dispneia, sibilância, escarro descolorido

Problemas gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos

Pouco frequentes: diarreia, epigastralgia.



Relato pós distribuição: distúrbio gastrointestinal, desconforto abdominal

Distúrbios hepatobiliares

Relato pós distribuição: hepatite, hiperbilirrubinemia.

Frequente: hepatotoxicidade.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Relato pós distribuição: eritema multiforme, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, Reação do Medicamento com Eosinofilia e Síndromes Sistêmicas (DRESS), reação cutânea, prurido, urticária, dermatite alérgica, penfigóide, coloração do suor.

Pouco frequente: exantema leve

Frequente: exantema ou hipersensibilidade moderado a grave.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e do tecido conjuntivo

Relato pós distribuição: fraqueza muscular, miopatia, dor óssea.

Distúrbios renais e urinários

Relato pós distribuição: lesão renal aguda geralmente devido a necrose tubular renal ou nefrite tubulointersticial, cromaturia.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Relato pós distribuição: hemorragia pós-parto, hemorragia fetal-materna

Sistema reprodutivo e distúrbios mamários

Relato pós distribuição: transtorno menstrual

Doenças congênitas, familiares e genéticas

Relato pós distribuição: porfiria

Perturbações gerais e condições do site de administração

Relato pós distribuição: edema

Investigações:

Frequentes: aumentou a bilirrubina no sangue, aumentou a aspartato aminotransferase, aumenta a alanina aminotransferase.

Relato pós distribuição: a pressão arterial diminuiu, aumentou a creatinina no sangue, aumentou a enzima hepática.

Reações à isoniazida:

Reações de hipersensibilidade: febre, reações anafiláticas.

Sistema nervoso: vertigem; polineurite, apresentando-se como parestesia, fraqueza muscular, perda de reflexos tendinosos, cefaleia, psicose e crise convulsiva..

Incomuns: convulsões, encefalopatia tóxica, neurite óptica e atrofia, comprometimento da memória, psicose tóxica e neuropatia periférica.

A possibilidade de que a frequência das apreensões possa ser aumentada em pacientes com epilepsia devem ser levados em consideração.

Distúrbios psiquiátricos: euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Reação do Medicamento com Eosinofilia e Síndromes Sistêmicas (DRESS), erupção cutânea, acne, necrólise tóxica epidérmica (RTE), síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, pênfigo, exantema ou hipersensibilidade moderada a grave.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e do tecido conjuntivo: dor articular.

Transtornos vasculares: não conhecido, vasculite.

Hematológico: eosinofilia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia, anemia aplástica e anemia hemolítica.

Transtorno gastrointestinal: constipação, boca seca, náuseas, vômitos e distúrbios epigástricos.

Relato pós distribuição: pancreatite

Distúrbios hepatobiliares: pouco frequentes, pode ocorrer hepatite grave e às vezes fatal com a terapia com isoniazida.

Sistema reprodutivo e distúrbios mamários: ginecomastia.

Investigações: anticorpos antinucleares.

Metabolismo e distúrbios nutricionais: hiperglicemia.

Outros: Pellagra, síndrome do tipo lúpus eritematoso sistêmico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

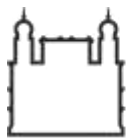
- Superdosagem da rifampicina:

Os riscos maiores da superdosagem referem-se aos danos hepáticos. Doses elevadas podem provocar depressão do sistema nervoso central. As manifestações clínicas gerais devem ser tratadas com as medidas de suporte habituais.

- Superdosagem da isoniazida:

A superdosagem da isoniazida produz náuseas, vômitos, sonolência, fala embolada, visão turva e alucinações visuais (cores brilhantes e desenhos estranhos). Os sintomas geralmente ocorrem 30 minutos a 3 horas após a ingestão. Na superdosagem acentuada pode ocorrer depressão respiratória e do sistema nervoso central, com evolução para estupor e coma, convulsão intratável, acidose metabólica, acetonúria e hiperglicemia. O tratamento deve permitir ventilação adequada imediatamente. As convulsões devem ser tratadas com diazepam intravenoso. Piridoxina (1 a 4 g) intravenosa deve ser administrada, seguindo-se 1 g intramuscular a cada 30 minutos até uma dose igual a da isoniazida. Esvaziamento gástrico deve ser cuidadoso pelo risco ou presença de convulsão. Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-básico. Hemodiálise ou diálise peritoneal pode estar indicada.

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



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



III- DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0139

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:

Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447

Rio de Janeiro – RJ

Indústria Brasileira

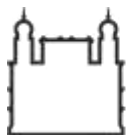


SAC: 0800 024 1692

sac@far.fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



**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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/08/2018	-----	10458-MEDICAMENTO NOVO-Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
19/12/2018		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	21/08/2018	0821860189	10458-MEDICAMENTO NOVO-Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	21/08/2018	6. Interações medicamentosas	VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
05/05/2021		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	19/12/2018	1194519182	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	19/12/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
21/10/2022		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	05/05/2021	1732132218	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	05/05/2021	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100