



LAQFA-ISONIAZIDA

LABORATÓRIO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AERONÁUTICA – LAQFA

COMPRIMIDO SIMPLES
100mg



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LAQFA-ISONIAZIDA 100mg

DCB: isoniazida

APRESENTAÇÃO:

Embalagens contendo 100 ou 500 comprimidos simples de 100mg de isoniazida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Isoniazida 100mg

Excipientes: amido de milho, manitol, polivinilpirrolidona k-30, álcool etílico, talco e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

É indicado para a prevenção e tratamento de todas as formas de tuberculose causadas por bactérias sensíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários trabalhos encontrados na literatura 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.
- FILHO, A. C.; KRITSKI, Afrânio Lineu; BARRETO, Ângela Werneck et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J. bras. pneumol. 30 suppl.1, p.S57-S86, 2004.
- Fundamentos farmacológico-clínicos de medicamentos de uso corrente acessível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM.
- Zwarenstein M; Schoeman J.H.; Vundule C; Lombard CJ; 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. Age inibindo 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 igualarem 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, sendo estes os 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. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento é contraindicado para pacientes que possuam hipersensibilidade a isoniazida e que apresentem discrasias sanguíneas, enfermidades do sistema nervoso central (como epilepsia, esquizofrenia) e insuficiência hepática ou renal severas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se suspender a administração do medicamento ao primeiro sinal 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.

Evitar uso concomitante de salicilatos e laxantes contendo magnésio.

As bebidas alcoólicas aumentam a incidência de hepatite medicamentosa nos pacientes que bebem diariamente. 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 o 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 o 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 e 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 temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade. Este medicamento é válido por 36 meses.

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: comprimido branco, circular, plano, sulcado em uma das faces.

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 com o estômago vazio pela manhã, em jejum ou 2 horas após as refeições, com algum líquido, sem mastigar. Em caso de grande desconforto digestivo, ingerir o medicamento junto de uma refeição leve.

A administração de LAQFA-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.

È aconselhável observar o Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil, 2011, do Ministério da Saúde e o Guia de Vigilância em Saúde, volume único, 1ª edição, 2014 do Ministério da Saúde.



Na maioria das formas de tuberculose indica-se a dose de 10mg/Kg de peso corporal durante seis meses com dose máxima de 400mg/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.

10. SUPERDOSE

Os sinais de superdosagem 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. Pode-se usar diazepam intravenoso para o controle de convulsões

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

III) DIZERES LEGAIS

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide embalagem

MS N.º 1.1233.0036

Farm. Resp.: Dra. Andreia Brum Sampaio Guerra - CRF-RJ N° 6.470

LABORATÓRIO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AERONÁUTICA – LAQFA
Estrada do Galeão, 4001 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro- RJ CEP: 21941-353
CNPJ: 00.394.429/0099-14

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 022 6869

sac.laqfa@fab.mil.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DE RECEITA



VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



BU.PS 0036/05



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Xx/xx/2018	Não disponível (gerado no momento do peticionamento)	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens alterados para adequação da Bula – RDC 60/12 foram: I- Identificação do medicamento 5 – Advertências e Precauções 6 – Interação Medicamentosa 10 – Superdose III – Dizeres Legais	VPS	Comprimido simples de 100 mg