

FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Cápsula

100 mg + 150 mg

200 mg + 300 mg



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 100 mg + 150 mg Cápsula

FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 200 mg + 300 mg Cápsula

isoniazida

rifampicina

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa dura

- ✓ Caixa com 500 cápsulas - Embalagem com 10 cápsulas de 100 mg de isoniazida + 150 mg de rifampicina.
- ✓ Caixa com 500 cápsulas - Embalagem com 10 cápsulas de 200 mg de isoniazida + 300 mg de rifampicina.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 100 mg de isoniazida + 150 mg de rifampicina.

Excipientes: estearato de magnésio, croscarmelose sódica e talco.

Cada cápsula contém 200 mg de isoniazida + 300 mg de rifampicina.

Excipientes: estearato de magnésio, croscarmelose sódica e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de diversas formas de tuberculose causadas por bactérias sensíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários trabalhos da literatura confirmam a eficácia dos fármacos presentes no produto. Vide:

- 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.
- CASTELO FILHO, Adauto; 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
- 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.
- Zwarenstein M; Schoeman JH; Vundule C; Lombard CJ; Tatlley M. Randomized controlled trial of self supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet, n. 352: p. 1340-1343, 1998.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O produto combina um tuberculostático (isoniazida) com um antibiótico macrocíclico (rifampicina) também ativo contra o *M. tuberculosis*, que são usados associados com grande frequência na prática clínica.

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.

A rifampicina é um antibiótico derivado semissintético da rifamicina B. As rifamicinas são derivadas do *Nocardia mediterranei*. A rifampicina age contra *Mycobacterium leprae*, *M. tuberculosis*, diversas outras micobactérias e bactérias gram-positivas e gram-negativas. *M. fortuitum* é resistente.

Mecanismo de ação: inibe a biossíntese do RNA bacteriano ao inibir fortemente a subunidade beta de RNA-polimerase que depende do DNA, evitando a união da enzima do DNA bloqueando, assim, o início da transcrição do RNA.

Embora tenha ação contra diversas bactérias, sua utilização é quase exclusiva para o tratamento da hanseníase e da tuberculose, sempre em associação com outros antibacterianos adequados, pois é muito rápida a emergência de resistência bacteriana. A causa mais comum de resistência bacteriana é a mutação na subunidade beta da RNA-polimerase, onde ocorre a ligação da rifampicina.

FARMACOCINÉTICA

a) isoniazida

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.

b) rifampicina

Absorção: é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, mas esta absorção se reduz quando é administrada com alimentos. Depois de completamente absorvida, níveis plasmáticos são obtidos dentro de 1 e 4 horas. Liga-se em 80% às proteínas e é muito solúvel em lipídios.

Distribuição: difunde-se nos líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal e sistema nervoso. Concentrações terapêuticas são obtidas na saliva. Por ser lipossolúvel, a rifampicina pode chegar às micobactérias.

Metabolismo: a rifampicina é metabolizada no fígado e o metabólito é ainda ativo contra a *M. tuberculosis*.

Excreção: 6 a 30% da rifampicina é excretada na urina; 30 a 60% sob a forma desacetilada e aproximadamente 50% inalterada. Ela é também excretada no leite materno e atravessa a barreira placentária.

Meia-vida: é de aproximadamente 3 horas após dose única oral de 600 mg e de 5,1 horas após dose oral de 900 mg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes do produto. Hepatopatia grave é contraindicação relativa pelo risco de agravamento das condições do fígado. Uso de medicamentos que induzem disfunção no fígado. Uso concomitante de contraceptivos orais ou fármacos hepatotóxicos. Insuficiência renal, gravidez e lactação são também contraindicações relativas.

Não se recomenda para crianças com menos de 20 kg porque este produto não permite ajuste adequado das doses. Para este grupo se usam doses individualizadas dos dois fármacos, isoniazida e rifampicina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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.

O paciente deve ser advertido da possibilidade de ocorrência de coloração avermelhada da urina, saliva, lágrimas e de lentes de contato gelatinosas que podem se manchar em caráter definitivo.

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.

Recomenda-se não utilizar anticoncepcionais durante o tratamento com a rifampicina; para evitar gravidez outros métodos devem ser usados.

USO DURANTE A GRAVIDEZ

Não se conhecem os efeitos da rifampicina e isoniazida sobre o feto humano. Nos estudos em roedores demonstrou-se que a rifampicina administrada nas doses de 150 e 250 mg provoca fenda palatina e espinha bífida. Como não existem estudos que comprovem a segurança da utilização das duas substâncias durante a gravidez, não se deve utilizar a associação em gestantes, a não ser que, a critério médico, sejam pesados os benefícios para a mãe e que os mesmos sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

Prescrever o medicamento somente quando houver necessidade terapêutica.

Categoria de risco na gravidez: C (ambos os fármacos)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO DURANTE A AMAMENTAÇÃO

A isoniazida e a rifampicina passam para o leite materno e, portanto, é preciso avaliar a relação risco/benefício e observar os recém-nascidos amamentados de mães tratadas com a associação. 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.

USO EM IDOSOS

Pacientes idosos podem apresentar polineuropatia que pode ser evitada com uso de piridoxina.

GRUPOS DE RISCOS

Pacientes diabéticos, alcoólatras e desnutridos podem apresentar polineuropatia periférica pela isoniazida que pode ser evitada com uso preventivo de piridoxina. Os pacientes com disfunção hepática ou renal apresentam grande risco de efeitos tóxicos da rifampicina. Só se deve empregar em caso de real necessidade e sob supervisão médica, com monitorização de enzimas no sangue.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

a) isoniazida

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.

A isoniazida pode diminuir a eficácia do cetoconazol.

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.

b) rifampicina

Os antiácidos e o cetoconazol reduzem a absorção intestinal da rifampicina.

Vários medicamentos têm sua concentração plasmática diminuída em consequência de seu metabolismo acelerado no uso concomitante com rifampicina:

Ansiolíticos: diazepam.
Antiarrítmicos: quinidina e disopiramida.
Antibacterianos: cloranfenicol e dapsona.
Anticoagulantes: cumarinas e varfarina (reduz o efeito anticoagulante).
Anticoncepcionais orais.
Antidepressivos tricíclicos: imipramina, clomipramina.
Antidiabéticos: clorpropamida, tolbutamida e possivelmente outras sulfonilureias (reduz o efeito, dificultando o controle).
Antiepiléticos: carbamazepina e fenitoína.
Antifúngicos: fluconazol, itraconazol e cetoconazol.
Antipsicóticos: haloperidol.
Antirretrovirais: indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina e saquinavir (evitar o uso concomitante).
Betabloqueadores: propranolol.
Bloqueadores de canais de cálcio: diltiazem, nifedipino e verapamil e possivelmente o mesmo ocorre com isradipino e nisoldipino.
Ciclosporina.
Citotóxicos: azatioprina (uso com rifampicina possivelmente leva à rejeição de transplantes).
Corticosteroides.
Estrogênios e progestogênios em combinação ou progestogênios: o efeito contraceptivo se reduz, exigindo uso de outro método caso se queira evitar a gestação.
Levotiroxina: pode aumentar a necessidade no hipotireoidismo.
Tacrolimus.
Teofilina.
Outros medicamentos que tem sua ação diminuída: metadona, digoxina, paracetamol, clofibrato, amitriptilina e nortriptilina.
O uso concomitante da rifampicina + isoniazida com a trimetoprima pode levar à eliminação desta e o emprego da associação com o miconazol pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.

INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A erva-de-São-João pode diminuir o efeito da rifampicina.

INTERAÇÕES COM SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

Álcool: o consumo diário de álcool pode aumentar o risco de efeitos tóxicos e do metabolismo da rifampicina. Quanto a isoniazida, a ingestão diária de bebidas alcoólicas pode aumentar risco de hepatites durante a terapêutica.

INTERAÇÕES COM EXAMES LABORATORIAIS

A isoniazida interfere na determinação da glicosúria e dos níveis sanguíneos de bilirrubinas e transaminases. Elevação moderada e transitória dos níveis séricos das transaminases (ALT, AST), fosfatase alcalina e bilirrubina ocorrem em alguns doentes, mas geralmente há retorno à normalidade sem interromper o tratamento.

INTERAÇÕES COM EXAMES NÃO LABORATORIAIS

Não são descritas.

INTERAÇÕES COM DOENÇAS

Descritas nas precauções.

INTERAÇÕES COM ALIMENTOS

Podem surgir sintomas se o paciente comer alimentos ricos em tiramina e histamina (alguns queijos, vinho, salame, soja, suplementos em pó contendo proteínas, carne de sol).

A absorção da rifampicina é diminuída quando tomada junto com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 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.

FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 100 mg + 150 mg Cápsula

Aspecto físico: cápsula vermelho vinho contendo pó vermelho amarronzado com pontos brancos.
Características organolépticas: cápsula sem odor ou sabor.

FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 200 mg + 300 mg Cápsula

Aspecto físico: cápsula vermelho vinho contendo pó vermelho amarronzado com pontos brancos.
Características organolépticas: cápsula sem odor ou sabor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 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.

POSOLOGIA

Deve-se observar o Manual de Normas para o Controle de Tuberculose, 4ª edição modificada e revisada, da Fundação Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (1995) ou edição subsequente.

Em todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar exceto meningite, pacientes com mais de 20 kg de peso, devem tomar, por dia, as seguintes doses:

Peso do paciente	isoniazida	rifampicina	Cápsulas
De 21 a 35 kg	200 mg	300 mg	Uma cápsula de FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 200 mg + 300 mg
De 36 a 45 kg	300 mg	450 mg	Uma cápsula de FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 200 mg + 300 mg e outra de FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 100 mg + 150 mg
Mais de 45 kg	400 mg	600 mg	Duas cápsulas de FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA 200 mg + 300 mg

A dose diária é administrada em tomada única de manhã, em jejum, ou duas horas após a refeição. Se houver grande desconforto gástrico, pode-se administrar após uma refeição leve. Este esquema deve permanecer por seis meses, mas nos dois primeiros meses é preciso associar um terceiro fármaco, geralmente a pirazinamida.

Para tuberculose meningoencefálica a primeira etapa do tratamento, de dois meses, é igual à descrita acima (com uso de três fármacos antituberculose), mas a segunda etapa, quando se mantém FURP-ISONIAZIDA + RIFAMPICINA, tem a duração de sete meses.

A rifampicina deve ser administrada de preferência com o estômago vazio 1 hora antes ou 2 horas após as refeições; pode eventualmente ser administrada com leite e suco.

Em pacientes com comprometimento hepático as doses devem ser reduzidas (não exceder 8 mg/kg/dia).

Não se recomenda para crianças com menos de 20 kg por que este produto não permite ajuste adequado das doses. Para este grupo, se usam doses individualizadas dos dois fármacos, isoniazida e rifampicina.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

a) isoniazida

- Reação muito comum (> 1/10).

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.

b) rifampicina

- Reações com frequências não estabelecidas.

As mais comuns são: anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Pode ocorrer colite associada ao uso do antibiótico e coloração avermelhada a marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas.

Reações ocasionais ou raras: rubor facial, urticária, erupções cutâneas, icterícia, insuficiência hepática, pancreatite, púrpura trombocitopênica, epistaxe, metrorragia, hemorragias gengivais, anemia hemolítica e síndrome pseudogripal com febre, fraqueza, dor de cabeça, tremores e mialgia, calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematuria.

Há registros de nefrite intersticial, necrose tubular aguda e choque, distúrbios do SNC (confusão mental, ataxia, alterações visuais transitórias), neurite aguda, síndrome de Stevens – Johnson e trombose venosa.

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.

10. SUPERDOSE

As manifestações devidas à isoniazida são vômitos, acidose metabólica, hiperglicemia, convulsões e coma. Superdosagem de rifampicina pode provocar coloração da pele em tom vermelho alaranjado, edema periorbital ou facial, urticária e náuseas, vômitos, diarreia e outras manifestações como as descritas no item anterior.

Deve-se promover o esvaziamento gástrico nas ingestões recentes e administrar carvão ativado na dose de 1 g/kg de peso até a dose de 50 g. Deve-se aplicar piridoxina, em doses elevadas, por via intravenosa. Também deve-se promover a diurese com agentes osmóticos. Nos casos mais graves são indicadas medidas para reposição hidroeletrólítica, correção da acidose com bicarbonato de sódio e medicação sintomática.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1039.0062

Farm. Responsável: Dr. Adivar Aparecido Cristina – CRF-SP nº 10.714

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP

Governo do Estado de São Paulo

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

SAC  **0800 055 1530**

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



Anexo B**Histórico de alteração para a bula**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0563426131	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	12/7/2013	<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS.
N/A	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2013	12/08/2013	<ul style="list-style-type: none">• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR