

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isoniazida **comprimidos** 300 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada **comprimidos** contiene 300 mg de Isoniazida.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y VIA DE ADMINISTRACION

3.1 Forma farmacéutica

Comprimidos biconvexas, circulares, de color blanco a casi blanco, que tienen superficie lisa en ambos lados.

3.2 Vía de administración

Oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Isoniazida está indicada en el tratamiento y prevención de todas las formas de tuberculosis provocadas por organismos susceptibles.

4.2 Posología y forma de administración

En el tratamiento de la tuberculosis activa la Isoniazida no debe ser administrada sola, debe administrarse con una medicación antituberculosa concomitante para prevenir la aparición de resistencia a la droga. El tratamiento único para la tuberculosis activa con isoniazida es una terapia inadecuada. En conformidad a la modificación de la Norma Técnica N°82, sobre “Programa Nacional de control y eliminación de la tuberculosis” que se dictó en la Resolución exenta N°175 de fecha 10 de marzo de 2014 del MINSAL, se establece en las siguientes Tablas los esquemas de tratamiento:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**Esquema Primario

Casos nuevos y Antes tratados de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar con o sin confirmación bacteriológica

Fármaco (mg)	<u>FASE DIARIA</u>	<u>FASE TRISEMANAL</u>
	<u>50 dosis</u> (2 meses -10 semanas)	<u>48 dosis</u> (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	300	600
Rifampicina	600	600
Pirazinamida	1500	
Etambutol	800	

Para pacientes entre 45-70 kg. En pacientes con peso fuera de este rango deberán ajustarse las dosis por kilo de peso.

Esquema primario con dosis fijas combinadas

Fase	Contenido del comprimido(mg)Número de comprimidos	Número de comprimidos	Dosis
Diaria	Rifampicina 150mg, Isoniacida 75 mg, Pirazinamida 400mg y Etambutol 275 mg.	4	50 dosis
Trisemanal	Rifampicina 150 mg, Isoniacida 150mg	4	48 dosis

Para pacientes de 45-70 kg de peso. Enfermos con daño hepático previo, insuficiencia renal crónica avanzada o con alergia conocida a alguno de los medicamentos del esquema, no deben usarse fármacos en dosis fijas combinadas.

Tratamiento de la Tuberculosis infantil pulmonar o extrapulmonar sin confirmación bacteriológica

Fármacos (mg)	Fase inicial 50 dosis diarias (2 meses-10 semanas)	Fase trisemanal 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10 mg/kg	15 mg/kg
Rifampicina	15 mg/kg	20 mg/kg
Pirazinamida	35 mg/kg	

Tratamiento de la Tuberculosis infantil pulmonar o extrapulmonar confirmada bacteriológicamente

Fármacos (mg)	Fase inicial 50 dosis diarias (2 meses-10 semanas)	Fase trisemanal 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10 mg/kg	15 mg/kg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

Rifampicina	15 mg/kg	20 mg/kg
Pirazinamida	35 mg/kg	
Etambutol	20 mg/kg	

Tratamiento de Complejo primario simple

Fármacos (mg)	Fase inicial 50 dosis diarias (2 meses-10 semanas)	Fase trisemanal 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10 mg/kg	15 mg/kg
Rifampicina	15 mg/kg	20 mg/kg

Dosis y presentación de los fármacos de primera línea

Fármacos	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis trisemanal (mg/kg)	Presentación	Dosis máxima
Isoniacida	5(4-6)	10(8-12)	comprimidos	400 mg diarios 600 mg trisemanal
Rifampicina	10(10-12)	10(10-12)	Cápsulas de 150 mg y jarabe de 5 mg/100 mL	600 mg diarios a trisemanal
Pirazinamida	35(30-40)	35(30-40)	Comprimidos 500 mg	1500 mg diario 2500 mg trisemanal
Etambutol	15(15-20)	30(25-35)	Comprimidos 200 mg	1200 mg diario 2000 mg trisemanal
Estreptomomicina	15(12-18)	15(12-18)	Frascos de 1 g	1 g < 50 años 500 mg > 50 años

La dosis usual oral en adultos en un tratamiento convencional es 5 mg/kg de peso una vez al día, (Dosis máxima diaria 300 mg) , en niños vía oral 10 mg/kg/día.

Quimioprofilaxis

Toda indicación de quimioprofilaxis en menores de 15 años debe ser realizada por el neumólogo infantil de referencia del Programa de Tuberculosis del S.S. correspondiente o un especialista del sistema de salud privado acreditado, previo descarte de una TBC activa.

Isoniazida se recomienda como terapia preventiva en los siguientes grupos, el criterio para una reacción positiva al test cutáneo de tuberculina (en milímetros de induración) para cada grupo está dado entre paréntesis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg

1. Los recién nacidos de madre con tuberculosis pulmonar bacilífera(baciloscopia o cultivo positivo) , hayan o no recibido BCG al nacer y sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad tuberculosa.
2. Los niños menores de 15 años, contactos de casos de tuberculosis pulmonar bacilífera(baciloscopia o cultivo) sin evidencia clínica ni radiológica de TBC activa.
3. Personas con inmunodeficiencia por virus VIH (≥ 5 mm) con evidencia de infección TBC, previo descarte de una TBC activa. Personas con factores de riesgo para infección de VIH, en las cuales el status VIH es desconocido pero son sospechos de tener infección por VIH o sea sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad tuberculosa. La terapia preventiva podría considerarse en personas infectadas por VIH en las cuales el test de tuberculina es negativo pero pertenecen a grupos en los cuales la prevalencia de infección por TBC es alta. Candidatos para terapia preventiva con infección por VIH deberán tener un mínimo de 9 meses de terapia.
4. Personas que han tenido contacto cercano con personas con tuberculosis infecciosa recién diagnosticada. Además, los niños tuberculina-negativo (≤ 5 mm) que han estado en contacto cercano con personas infectadas dentro de los últimos 3 meses son candidatos para la terapia preventiva hasta que una prueba cutánea de tuberculina repetida a los 12 semanas sea negativa. Si este test cutáneo es positivo (≥ 5 mm) la terapia debe ser continuada.
5. Podrá emplearse quimioprofilaxis según indicación médica individual (considerando riesgo beneficio) en situaciones clínicas especiales, siempre excluyendo previamente un cuadro de TBC activa en algún órgano: pacientes con algún grado de inmunosupresión y evidencias de infección tuberculosa (secuelas radiológicas sugerentes de tuberculosis, IGRAs+, viraje de PPD). En esta situación están los pacientes con uso de inmunosupresores (terapias biológicas o fármacos oncológicos, reumatológicos) que cursen con deterioro inmune de la línea celular (linfocitos) principalmente.
6. En grupos especiales de cualquier edad con evidencia de una infección reciente: viraje tuberculínico en los últimos dos años, evaluado por el antecedente PPD(previo < 10 mm que aumenta 6mm o más, llegando a una lectura de induración superior a 10 mm en el lapso de tiempo señalado, ó por antecedente de IGRA(-) que vira a (+). Debe valorarse siempre el riesgo/ beneficio considerando la función hepática, la edad y la interacción con otros fármacos, entre otros factores.
7. La quimioprofilaxis se realizará en forma autoadministrada con Isoniacida (5mg/kg sin exceder los 300 mg, en una sola toma diaria de lunes a domingo, por un período de seis meses (9meses en personas con VIH).
8. La quimioprofilaxis está contraindicada en pacientes con tuberculosis, individuos con antecedentes de daño hepático secundario a izoniacida o reacciones adversas a este fármaco y en pacientes con insuficiencia hepática descompensada. Además, la quimioprofilaxis debe indicarse con precaución en individuos con más de 40 años de edad frente al empleo de medicamentos que tengan interacción con Isoniazida o con potencial hepatotóxico, en individuos con antecedentes de ingesta exagerada de alcohol e individuos con daño hepático previo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**Forma de administración

Administrar los comprimidos por vía oral, preferiblemente con el estómago vacío.

No administrar Isoniazida con antiácidos, considere la administración de Isoniazida 1 hora antes o 2 horas después del antiácido.

4.3 Contraindicaciones

La Isoniazida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al medicamento **o que desarrollen reacciones de hipersensibilidad** a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicada en pacientes **con una severa enfermedad al hígado o con** previo daño hepático asociado a Isoniazida u otras reacciones adversas relacionadas como: fiebre, escalofríos, artritis o enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoAdvertencias*Porfiria*

La Isoniazida se considera insegura en pacientes con porfiria aunque hay pruebas contradictorias experimentales de porfirinogenicidad.

Lactancia materna

Las concentraciones máximas de Isoniazida en la leche materna son de 6 microgramos / mL después de una dosis de 5 mg / kg y son 16,6 microgramos / mL después de una dosis de 300 mg. Sin embargo las concentraciones de fármaco en la leche materna son demasiado bajas para prevenir o tratar la tuberculosis en los lactantes. Efectos adversos en los lactantes no se ha informado de la Academia Americana de Pediatría, así que esta considera que la Isoniazida es generalmente compatible con la lactancia materna, aunque en estos niños se deben monitorizar las reacciones tóxicas.

En el embarazo y el recién nacido

En la revisión de un tratamiento antituberculoso en pacientes embarazadas, se informó que más del 95% de 1480 embarazos en los que se les había administrado Isoniazida, resultaron en un término normal del recién nacido. Un poco más del 1% de los niños / fetos fueron anormales y muchas de estas anomalías fueron relacionadas con el SNC. La Isoniazida por lo tanto, se reconoce como adecuada para uso en regímenes de tratamiento de la tuberculosis en pacientes embarazadas. Los suplementos de Piridoxina son recomendados. La terapia preventiva con Isoniazida suele retrasarse hasta después del parto, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.

Precauciones

Isoniazida se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos, psicosis, o insuficiencia hepática o renal. Los pacientes que están en riesgo de neuropatía o deficiencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

de Piridoxina, incluyendo a aquellos que son diabéticos, alcohólicos, desnutridos, urémico, embarazadas o infectados por el VIH, **deben recibir en forma concomitante se debe dar** Piridoxina, por lo general en una dosis de 10 mg al día, pudiendo llegar hasta 50 mg al día. Si aparecen síntomas de hepatitis, como malestar general, fatiga, anorexia y náuseas, la Isoniazida se debe interrumpir a una espera de evaluación.

Hepatitis severa o fatal asociada a las terapias con isoniazida han sido reportadas y pueden ocurrir o desarrollarse después de muchos meses de suspendido el tratamiento. El riesgo de desarrollar hepatitis está relacionado con la edad, a mayor edad mayor riesgo. El riesgo está aumentado en consumidores diarios de alcohol. Un reporte reciente sugiere un mayor riesgo en mujeres de origen afro e hispanas. Este riesgo puede verse aumentado en mujeres en el post-parto, un monitoreo cuidadoso de las enzimas hepáticas debe ser considerado.

La función hepática debe ser revisada antes del tratamiento con Isoniazida y tener cuidado especial en pacientes alcohólicos o personas con enfermedad hepática pre-existente. **Se recomienda el** control regular de la función hepática la suspensión del tratamiento con Isoniazida si las concentraciones séricas de transaminasas se elevan **entre 3 a 5 veces el límite** superior de la normalidad o se eleva la concentración de bilirrubina.

Los pacientes deben ser instruidos para reportar inmediatamente signos o síntomas consistentes con el daño hepático u otros efectos adversos tales como: una inexplicable anorexia, náuseas, vómitos, orina oscura, ictericia, rash cutáneo, persistente fatiga o parestesia de manos y pies, debilidad o fiebre por más de tres días, aumento de la sensibilidad abdominal principalmente en el lado derecho. Si estos signos o síntomas aparecen la isoniazida debería ser discontinuada prontamente.

Permitir una secuencial y prudente re-introducción de los medicamentos antimicobacterianos una vez la función hepática vuelve a la normalidad:.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**Interacciones farmacodinámicas**

El riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar en pacientes que reciben Isoniazida con Rifampicina u otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el consumo de alcohol.

Consumo de Alcohol

El metabolismo de la Isoniazida puede aumentar en los pacientes alcohólicos crónicos: esto puede conducir a la reducción de la efectividad de la Isoniazida. Estos pacientes también pueden tener un riesgo mayor de desarrollar neuropatías periféricas inducidas y daño hepático por Isoniazida.

Antiácidos

La absorción oral de Isoniazida se reduce por antiácidos que contengan aluminio; La Isoniazida debe administrarse por lo menos 1 hora antes del antiácido.

Antifúngicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

Las concentraciones séricas de Isoniazida estuvieron por debajo de los límites de detección en un paciente que recibió Rifampicina y ketoconazol. Por el efecto de la Isoniazida sobre el ketoconazol.

Antivirales

El aclaramiento de la Isoniazida fue aproximadamente el doble cuando la zalcitabina fue administrada a pacientes con VIH-positivo, además es necesario tener cuidado ya que la estavudina y zalcitabina también pueden provocar neuropatía periférica; Se ha informado que el uso de Isoniazida con estavudina aumenta su incidencia.

Corticosteroides

Administrando 20mg de prednisolona a 13 acetiladores lentos y 13 acetiladores rápidos que reciben 10mg / kg de Isoniazida, se redujeron las concentraciones plasmáticas de Isoniazida en 25 y 40%, respectivamente. El aclaramiento renal de la Isoniazida se ha mejorado también en ambos fenotipos acetiladores y solamente la tasa de aumento de la acetilación en los acetiladores lentos. La importancia clínica de este efecto no se ha establecido.

Alimentos

Palpitaciones, dolor de cabeza, irritación de la conjuntiva, rubor intenso, taquicardia, taquipnea y sudoración han sido reportados en pacientes que toman Isoniazida después de la ingestión de queso, vino tinto y algunos pescados. La acumulación de tiramina¹ o histamina se ha propuesto como la causa de estas reacciones relacionadas con la alimentación, y podrían ser confundidos por anafilaxia.

Analgésicos opioides

Se obtuvo un informe de una interacción entre Isoniazida y petidina, que se atribuye a las acciones inhibitorias de Isoniazida sobre la monoaminoxidasa.

Interacciones farmacocinéticas

La Isoniazida puede inhibir el metabolismo hepático de una serie de fármacos, en algunos casos conducen a una mayor toxicidad. Estos incluyen los antiepilépticos, carbamazepina, etosuximida, Primidona, fenitoína, diazepam, benzodiazepinas, triazolam, clorzoxazona, teofilina, y disulfiram. El metabolismo de enflurano, puede aumentar en pacientes que reciben Isoniazida, lo que resulta en niveles potencialmente nefrotóxicos del fluoruro. La Isoniazida se ha asociado con mayores concentraciones y efectos mejorados o toxicidad de clofazimina, cicloserina, y warfarina.

4.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

La Isoniazida, se reconoce como adecuada para uso en regímenes de tratamiento de la tuberculosis en pacientes embarazadas. Los suplementos de Piridoxina son recomendados. La terapia preventiva con Isoniazida suele retrasarse hasta después del parto, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.

Lactancia

Se considera que la Isoniazida es generalmente compatible con la lactancia materna, aunque en estos niños se deben monitorizar las reacciones tóxicas.

4.7 Efectos adversos

Isoniazida es generalmente bien tolerada en las dosis actualmente recomendadas. Sin embargo, los pacientes que son acetiladores lentos de la Isoniazida y aquellos con enfermedad avanzada del VIH parecen tener una mayor incidencia de algunos efectos adversos. También los pacientes cuya nutrición es pobre están en riesgo de neuritis periférica, que es uno de los efectos adversos más comunes de la Isoniazida. Otros efectos adversos neurológicos incluyen reacciones psicóticas y convulsiones. Se puede administrar piridoxina para prevenir o tratar estos efectos adversos. También ha sido reportada neuritis óptica.

Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas ocurren en el 10 al 20% de los pacientes durante los primeros meses de tratamiento y generalmente regresan a la normalidad con el paso del tratamiento. La hepatitis sintomática se produce en alrededor de 0,1 a 0,15% de los pacientes tratados con Isoniazida en monoterapia, pero esto puede aumentar con la edad, el consumo regular de alcohol y en aquellos con enfermedad hepática crónica. La influencia de la condición de acetilación es incierta. Niveles elevados de enzimas hepáticas asociadas a signos clínicos de hepatitis, como náuseas y vómitos o cansancio. Se pueden indicar daños hepáticos, en estas circunstancias, la Isoniazida se debe interrumpir para una evaluación y sólo debe ser reintroducida con cautela una vez que la función hepática se ha recuperado. Han ocurrido muertes debido a necrosis hepática.

Información de efectos hematológicos sobre el uso de Isoniazida incluye anemia, agranulocitosis, trombocitopenia y eosinofilia. Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes e incluyen erupciones cutáneas (incluyendo eritema multiforme), fiebre y vasculitis. Otros efectos adversos incluyen náuseas, vómito, sequedad de boca, estreñimiento, pelagra púrpura, hiperglucemia, síndrome lupus-like, vértigo, hiperreflexia, retención urinaria, y ginecomastia.

Carcinogenicidad

La preocupación sobre la carcinogenicidad de Isoniazida surgió en la década de 1970, cuando un aumento en el riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes tratados con Isoniazida fue reportada. Sin embargo, no hay pruebas para apoyar un efecto cancerígeno de la Isoniazida, en más de 25.000 pacientes seguidos por 9 a 14 años en los estudios organizados por el servicio de Salud Pública de EE.UU. y en 3.842 pacientes seguidos durante 16 a 24 años en el Reino Unido.

Efectos en sangre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

Además de los efectos mencionados anteriormente, los informes de efectos adversos raros de la Isoniazida en la sangre incluyen el sangrado asociado con la inhibición adquirida de fibrina o de factor XIII, y en la aplasia de glóbulos rojos.

Efectos en el SNC

Además de la neuropatía periférica que es un efecto adverso bien establecido de la Isoniazida, los efectos sobre el SNC también se han informado, incluyendo toxicidad atáxica cerebelosa, reacción psicótica (generalmente caracterizada por delirios, alucinaciones y confusión) y convulsiones, particularmente después de administrar grandes dosis. Se ha informado encefalopatía en pacientes con diálisis. La encefalopatía también puede ser un síntoma de pelagra, que puede estar asociada con el tratamiento de Isoniazida.

Efectos en el hígado

Las alteraciones transitorias de la función hepática son comunes durante las primeras etapas del tratamiento antituberculoso con Isoniazida y otros fármacos antituberculosos de primera línea, pero en ocasiones la hepatotoxicidad puede ser más grave y requerir un cambio de tratamiento. La hepatitis inducida por medicamentos generalmente ocurre dentro de las primeras semanas de tratamiento y puede que no sea posible identificar qué fármaco o fármacos son responsables. La Isoniazida y pirazinamida se cree que tienen un mayor potencial de hepatotoxicidad que la Rifampicina.

Los factores de riesgo por hepatotoxicidad incluyen, alcoholismo, vejez, sexo femenino, desnutrición, infección por VIH, hepatitis B y C crónica y especulación de infecciones. Los acetiladores rápidos de Isoniazida podrían estar en mayor riesgo de hepatotoxicidad debido a la producción del metabolito hepatotóxico hidracina, que no tiene apoyo cuantificado, en los acetiladores lentos por lo general se ha encontrado que tienen un riesgo más alto que los acetiladores rápidos. Esto podría reflejar una reducción del metabolismo posterior a compuestos no tóxicos. Además, en cuanto a las concentraciones de hidracina en sangre no se ha encontrado que se correlacionen con el estado de acetilación.

Un estudio multi céntrico examinó la incidencia de hepatotoxicidad de un tratamiento diario a corto plazo con Isoniazida, Rifampicina y pirazinamida durante 8 semanas en la fase inicial, seguida de tratamiento diario con Isoniazida y Rifampicina durante 16 semanas en la fase de continuación. El análisis de 617 pacientes mostro una incidencia de reacciones hepatotóxicas del 1,6%, la incidencia de la elevación de aspartato aminotransferasa fue de 23,2%. En el mismo estudio, 445 pacientes en un tratamiento de 9 meses - diario de Isoniazida y Rifampicina tuvo una incidencia del 1,2% de hepatotoxicidad y el 27,1% de incidencia de las enzimas hepáticas elevadas. También ha sido reportada una incidencia similar de hepatitis, que fue del 1,4% entre 350 pacientes en un tratamiento de 9 meses de Rifampicina e Isoniazida. Una retrospectiva de análisis de 430 niños con Isoniazida y Rifampicina revelo reacciones hepatotóxicas en el 3,3%, la incidencia más elevada en niños con enfermedad grave.

El comité conjunto de Tuberculosis de la Sociedad Torácica Británica ha publicado recomendaciones para la valoración inicial de la función hepática en todos los pacientes y el periodo de seguimiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Se dan detalles sobre la respuesta al deterioro de la función hepática en función de la situación clínica, y orientaciones del sistema incluido para re-introducción de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

la terapia de anti tuberculosis apropiada una vez que la función hepática normal sea restaurada. Directrices similares se han creado en USA.

La incidencia de hepatotoxicidad es menor en los pacientes que recibieron Isoniazida como profilaxis que en los que reciben tratamiento para la enfermedad activa. Durante un periodo de 13-7 años una incidencia del 0,15% se registró en 11.141 pacientes que iniciaron la terapia profiláctica, mientras que fue de 1,25% entre 1.427 pacientes en tratamiento. Un estudio similar en una población de pacientes ligeramente mayores reporto una incidencia de 0,56%. Se informo que no hay casos de hepatotoxicidad en 556 pacientes infectados por VIH que toman un régimen profiláctico de 3 meses de Isoniazida y Rifampicina para la tuberculosis latente. Una conclusión meto-analítica infiere que la Isoniazida y Rifampicina durante 3 meses parece ser tan segura como el tratamiento con Isoniazida sola durante 6 a 12 meses.

Efectos en el páncreas

Los casos de pancreatitis inducida por la Isoniazida se han comunicado raramente, la pancreatitis fue mejorada en estos pacientes una vez que el tratamiento con Isoniazida se detuvo, y se repitió con la reintroduccion. Se recomienda si la pancreatitis inducida por la Isoniazida se ha demostrado, que el fármaco sea permanentemente evitado. La insuficiencia pancreática crónica, después de un episodio agudo, se informó en un paciente con Isoniazida, Rifampicina, etambutol y pirazinamida y se considero como una reacción de hipersensibilidad al fármaco.

Efectos sobre la piel y el cabello

La Isoniazida provoca reacciones cutáneas al fármaco en menos del 1% de los pacientes, estas reacciones incluyen urticaria púrpura, síndrome acneiforme, eritema, lupus y dermatitis exfoliativa. La pelagra también se asocia con Isoniazida. La Isoniazida se considera la causa más probable de la alopecia en pacientes que recibieron regímenes antituberculosos que también incluía Rifampicina, etambutol y pirazinamida

Lupus

Los anticuerpos antinucleares, se ha informado que ocurren en hasta un 22% de los pacientes tratados con Isoniazida, sin embargo, en los pacientes con síndrome lupoide generalmente es asintomática. La incidencia de la inducción de anticuerpos se ha notificado a ser mayor en los acetiladores lentos que en acetiladores rápidos. Pero la diferencia no fue estadísticamente significativa al fenotipo acetilador y no se considera un determinante importante del riesgo de que la Isoniazida induzca lupus. El síndrome parece ser debido a la Isoniazida por sí misma, en lugar de su metabolito acetilisoniazida.

Tratamiento

10 mg de clorhidrato de Piridoxina al día se recomienda generalmente para la profilaxis de la neuritis periférica asociada con Isoniazida, aunque hasta 50 mg al día puede ser utilizado. Una dosis de 50 mg tres veces al día puede administrarse para el tratamiento de neuritis periférica si se desarrolla. Se ha administrado nicotinamida, por lo general con Piridoxina, a los pacientes que desarrollan pelagra.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg

4.8 Sobredosificación

Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis incluyen dificultad para hablar, acidosis metabólica, alucinaciones, hiperglucemia, insuficiencia respiratoria o taquipnea, convulsiones y coma; puede ocurrir la muerte. Una dosis de Isoniazida de 1,5 g o más es potencialmente tóxica y dosis de 10 a 15 g pueden ser fatales sin tratamiento adecuado.

Tratamiento

En los adultos una dosis inicial intravenosa de hidrocloreto de Piridoxina equivalente al importe estimado de la Isoniazida ingerida (o, si la cantidad ingerida es desconocida, clorhidrato de Piridoxina 5g) ha sido recomendada por el Servicio de Información Toxicológica Nacional del Reino Unido para el tratamiento, para el control de convulsiones también se debe administrar diazepam. Para los niños, la dosis recomendada de hidrocloreto de Piridoxina es 70 mg / kg (hasta un máximo de 5 g). Si las convulsiones persisten o se repiten, esta dosis se puede repetir. El carbón vegetal activado por vía oral (50 g para adultos y 10-15 g en niños) se puede considerar si esto se da dentro de 1 hora tras la ingestión de la Isoniazida. La Isoniazida se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **Otras drogas para el tratamiento de la tuberculosis**. Código ATC: J04AC01.

Acción antimicrobiana

La Isoniazida es muy activa frente a *Mycobacterium tuberculosis* y puede tener actividad contra algunas cepas de otras micobacterias, incluyendo *M. kansasii*.

Aunque es rápidamente bactericida contra *M. tuberculosis* en división activa, se considera que sólo es bacteriostático contra organismos semilantes y tiene menos actividad esterilizante que la Rifampicina y pirazinamida.

Resistencia

La resistencia se adquiere rápidamente y no es cruzada con otros antimicrobianos.

La resistencia de *M. tuberculosis* a la Isoniazida, se desarrolla rápidamente si se utiliza **en monoterapia** en el tratamiento de la infección clínica, y puede ser debido en algunas cepas a la pérdida del gen para la producción de catalasa. La resistencia se retrasa o impide por la combinación de Isoniazida con otros antimicrobianos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg**

En la prevención de la aparición de resistencia a otros fármacos antituberculosos. La resistencia no parece ser un problema cuando la Isoniazida se usa sola en la profilaxis, probablemente porque la carga bacilar es baja.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La Isoniazida se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y después de una inyección intramuscular. Las concentraciones máximas son de aproximadamente **3 a 5** μ g / mL que aparecen en la sangre de 1 a 2 horas después de una dosis oral en ayuno de 300 mg. La tasa y grado de absorción de la Isoniazida se reduce por los alimentos. La Isoniazida no se considera que esté unida sensiblemente a las proteínas plasmáticas y se distribuye en todos los tejidos y fluidos del cuerpo, incluyendo el CSF (fluido cerebroespinal). Aparece en la sangre fetal si se administra durante el embarazo, y se distribuye en la leche materna.

La vida media en plasma para las escalas de Isoniazida son de aproximadamente 1 a 6 horas, con vidas medias más cortas en acetiladores rápidos. La ruta metabólica principal es la acetilación de la Isoniazida a acetil isoniazida se da por la N-acetiltransferasa que se encuentra en el hígado y el intestino delgado. La acetil isoniazida luego se hidroliza a ácido isonicotínico y monoacetil-hidrazida; el ácido isonicotínico está conjugado con glicina para isonicotinil glicina (ácido isonicotinurico) y el monoacetil-hidrazida es más acetilado a diacetilhidrazina. Alguna Isoniazida no metabolizada se conjuga con hidrazonas. Los metabolitos de la Isoniazida no tienen actividad tuberculostática y, aparte de posiblemente metabolizar a monoacetil-hidrazida, que son también menos tóxicas. La velocidad de acetilación de la Isoniazida y monoacetil-hidrazida está determinada genéticamente y hay una distribución bimodal de las personas que los acetilan ya sea lenta o rápidamente. Los grupos étnicos difieren en sus proporciones de estos fenotipos genéticos. Cuando la Isoniazida se administra diariamente o semanalmente 2 o 3 veces, la eficacia clínica no está influenciada por el estado de acetilación.

En pacientes con función renal normal, más del 75% de una dosis aparece en la orina en 24 horas, principalmente en forma de metabolitos. Pequeñas cantidades del fármaco también se excretan en las heces. La Isoniazida se elimina por hemodiálisis.

Distribución

Las concentraciones terapéuticas de Isoniazida se han detectado en CSF (fluido cerebroespinal), y fluidos sinoviales varias horas después de una dosis oral. La difusión en saliva es buena y se ha sugerido que las concentraciones salivales se podrían utilizar en lugar de las concentraciones séricas en estudios farmacocinéticos.

Pacientes infectados por VIH

La mala absorción de Isoniazida y otros fármacos antituberculosos puede ocurrir en pacientes con infección por VIH y tuberculosis, y puede contribuir a la resistencia a los medicamentos adquiridos y reducción de la eficacia del tratamiento de la tuberculosis.

Embarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISONIAZIDA COMPRIMIDOS 300 mg

La Isoniazida cruza la placenta y el promedio de las concentraciones fetales es de 61.5% y 72.8% en suero materno o concentración plasmática ha sido reportada. La vida media de la Isoniazida puede prolongarse en neonatos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Según lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Isoniazida **comprimidos** 300 mg tiene un periodo de vida útil de 48 Meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Isoniazida **comprimidos** 300 mg se debe almacenar a una temperatura inferior de 30° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster (Foil de aluminio de 0.025 mm / película de PVC-PVdC) de **X comprimidos**

Bibliografía

1. World Health Organization. Standard treatment regimens. In Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition ed. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication; 2009. p. 103-105.
2. Sweetman SC, editor. Martindale The Complete Drug Reference. Thirty sixth ed. London: Pharmaceutical press; 2009. P. 288-290

Vesalius Pharma s.a.

Chile