

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cemidón 50 B₆, Cemidón 150 B₆, Cemidón 300 B₆, Cemidón Intravenoso.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Principio Activo:

- Cemidón 50 B₆: Isoniazida (D.C.I.)50 mg
Clorhidrato de Piridoxina (D.C.I.) (Vitamina B₆)15 mg
- Cemidón 150 B₆: Isoniazida (D.C.I.)150 mg
Clorhidrato de Piridoxina (D.C.I.) (Vitamina B₆)25 mg
- Cemidón 300 B₆: Isoniazida (D.C.I.)300 mg
Clorhidrato de Piridoxina (D.C.I.) (Vitamina B₆)50 mg

Por ampolla:

Principio Activo:

- Cemidón Intravenoso: Isoniazida (D.C.I.)300 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Cemidón 50 B₆, Cemidón 150 B₆, Cemidón 300 B₆: comprimidos.
- Cemidón Intravenoso: ampollas inyectables (I.M. ó I.V.) 5 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento curativo de la tuberculosis activa pulmonar o extrapulmonar.
- Tratamiento de la primoinfección tuberculosa sintomática.
- Excepcionalmente, tratamiento de infecciones por *mycobacterias* atípicas sensibles (sensibilidad determinada por la CMI). Este tratamiento se basa en una asociación de antibióticos activos.

Quimioprofilaxis:

- Primoinfección tuberculosa asintomática caracterizada por el viraje de la reacción cutánea tuberculínica.
- Personas con riesgo de reactivación de una tuberculosis (niños, personas originarias de un país con importante tuberculosis endémica, personas tratadas con corticoides o inmunosupresores o que presentan algún otro tipo de inmunosupresión, personas que viven en situación precaria).
- Contacto con un tuberculoso bacilífero o infección tuberculosa latente diagnosticada por una fuerte reacción cutánea a la tuberculina.
- Antecedentes de tuberculosis tratada en época prequimioterápica.

4.2 Posología y forma de administración

Cemidón 50 B₆, Cemidón 150 B₆, Cemidón 300 B₆: Vía oral.

Cemidón Intravenoso: Vía parenteral (intramuscular o intravenosa lenta)

Tratamiento (en terapia combinada)

- Adultos con función hepática normal: La dosis recomendada por la O.M.S. para la isoniazida es:
 - 5 mg/Kg (4-6 mg/Kg) diarios, hasta un máximo de 300 mg.
 - ó 10 mg/Kg tres veces por semana.
 - ó 15 mg/kg dos veces por semana.

- Niños:
 - 10-20 mg/Kg diarios, hasta un máximo de 300 mg.
 - ó 20-40 mg/Kg intermitente.

Los comprimidos se administrarán por la mañana, preferentemente con el estómago vacío (al menos 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas).

Se ajustará la dosis en caso de afección hepática crónica o insuficiencia renal grave.

Profilaxis

- Adultos: 300 mg al día, durante seis meses como mínimo.
- Niños: 5-10 mg/Kg al día (máximo 300 mg), durante seis meses como mínimo.

Principios de tratamiento

El correcto tratamiento se evalúa con la negativización permanente de los exámenes bacteriológicos, siendo éste el criterio de curación (100% de curaciones definitivas en estas condiciones).

Sea cual sea el contexto, no se comenzará el tratamiento más que una vez obtenida la prueba bacteriológica de la tuberculosis (entubamiento gástrico en ayunas, examen de orina, de LCR...). El examen bacteriológico comprende sistemáticamente examen directo, cultivo y antibiograma. Sin embargo, si hay una urgencia o si las lesiones son típicas y la baciloscopia negativa pese a su repetición, el tratamiento puede ser iniciado y será reconsiderado cuando se disponga de los resultados del cultivo.

Un tratamiento eficaz debe:

- Asociar tres antituberculosos (tratamiento de ataque) durante al menos dos meses para evitar la aparición de una resistencia, después se continuará con dos antituberculosos (tratamiento de mantenimiento) durante 4 meses más.
- Ser administrado en una sola toma diaria.

4.3 Contraindicaciones

Absolutas:

- Hipersensibilidad conocida a la isoniazida o a alguno de los componentes.
- Insuficiencia hepática grave.

Relativas:

- Carbamazepina y disulfiram (ver interacciones).
- Mujeres lactantes (ver embarazo y lactancia)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La isoniazida puede provocar crisis convulsivas, en caso de sobredosis (acetiladores lentos) o con predisposición. Una vigilancia exhaustiva y la administración concomitante de anticonvulsivantes son esenciales en caso de riesgo.
- Hepatotoxicidad: La posible toxicidad hepática de la isoniazida (en particular durante los tres primeros meses de tratamiento y sobre todo en la asociación con la rifampicina y la pirazinamida) debe tener una vigilancia constante de las funciones hepáticas: semanal el primer mes y después mensual los meses siguientes, de las transaminasas o de otros test de citolisis. Se ha descrito que el índice de acetilación se correlaciona con la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.
- Una elevación moderada (<3 veces la normalidad) de las transaminasas no necesita una interrupción del tratamiento. Si el aumento de los niveles es más importante, será necesario interrumpir el tratamiento inmediatamente.
- Neuropatía periférica:
 - Se realizarán exámenes clínicos neurológicos regularmente.
 - Se prestará especial atención cuando se administra a pacientes con elevado consumo de alcohol.
 - Cemidón comprimidos (50, 150 y 300 mg), por contener piridoxina (vitamina B6), previene o regresa los raros casos de neuropatía provocada por el medicamento, en especial en pacientes de edad o malnutrición.
- Insuficiencia renal grave: reducir la dosis y adaptar la posología a partir de la isoniazidemia.

Advertencias sobre excipientes:

Cemidón 50 B₆ contiene como excipiente almidón de trigo, lo que debe ser tenido en cuenta en los enfermos celíacos.

Cemidón 50 B₆, Cemidón 150 B₆ y Cemidón 300 B₆ contienen tartrazina (E-102) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Cemidón Intravenoso contiene metabisulfito sódico (E-223) como excipiente por lo que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo reacciones anafilácticas y broncoespasmo en pacientes susceptibles, especialmente en aquellos con historial asmático o alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones desaconsejadas:

- Carbamazepina: aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina con signos de sobredosis. Mecanismo de acción: inhibición del metabolismo hepático de la carbamazepina.
- Disulfiram: alteraciones del comportamiento y de la coordinación.
- No se recomienda el uso simultáneo de L-Dopa con piridoxina ya que los efectos antiparkinsonianos de la L-Dopa se invierten con tan solo 5 mg de piridoxina vía oral; este problema no ocurre con la asociación carbidopa-levodopa. La vitamina B6 puede también disminuir los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos y de la fenitoina.

Asociaciones que necesitan precauciones de empleo:

- Aluminio (sales e hidróxidos): disminución de la absorción digestiva de la isoniazida. Tomar los preparados gastrointestinales separados de la isoniazida (más de dos horas si es posible).
- Anestésicos volátiles halogenados: potenciación del efecto hepatotóxico de la isoniazida (con formación incrementada de metabolitos tóxicos de la isoniazida). En caso de intervención quirúrgica

programada, por prudencia, interrumpir el tratamiento con isoniazida una semana antes de la intervención y no reiniciarlo hasta transcurridos 15 días.

- Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona: aumento de los niveles sanguíneos del anticoagulante.
- Glucocorticoides (descrito para la prednisolona): disminución de las concentraciones plasmáticas de la isoniazida. Mecanismo de acción: Aumento del metabolismo hepático de la isoniazida y disminución del de los glucocorticoides. Vigilancia clínica y biológica.
- Ketoconazol: disminución de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. Espaciar las tomas de los dos antiinfecciosos al menos 12 horas. Vigilar las concentraciones plasmáticas de ketoconazol y adaptar eventualmente la posología.
- Fenitoina: sobredosificación de las concentraciones de fenitoina (disminución de su metabolismo). Vigilancia clínica estricta, dosificación de las concentraciones plasmáticas de fenitoina y adaptación eventual de su posología durante el tratamiento con isoniazida y después de su interrupción.
- Pirazinamida: adición de efectos hepatotóxicos. Vigilancia clínica y biológica.
- Rifampicina (y, por extrapolación, otros inductores enzimáticos): aumento de la hepatotoxicidad de la isoniazida (aceleración de la formación de metabolitos tóxicos de la isoniazida). Vigilancia clínica y biológica de esta asociación clásica. En caso de hepatitis, suspender la isoniazida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En clínica la utilización de isoniazida en un número limitado de embarazos no ha provocado aparentemente ningún efecto de malformación o fetotóxico particular. Sin embargo son necesarios estudios complementarios para evaluar las consecuencias de un tratamiento a lo largo de un embarazo. En consecuencia, no se debe administrar isoniazida en caso de embarazo excepto si es estrictamente necesaria.

Lactancia:

La isoniazida está débilmente ligada a las proteínas plasmáticas y se ha demostrado su paso a la leche materna en concentraciones equivalentes a las concentraciones plasmáticas maternas, lo que corresponde a una ingesta diaria para el lactante de aproximadamente 5 mg de isoniazida (la mitad de la dosis terapéutica de un niño).

En la medida en la que existe un riesgo potencial de falta de acetilación en el recién nacido y teniendo en cuenta la neurotoxicidad y la hepatotoxicidad de la isoniazida, se desaconseja la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La isoniazida a grandes dosis puede producir visión borrosa y/o mareos.

4.8 Reacciones adversas

- Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolores epigástricos, **pancreatitis** (frecuencia no conocida).
- Fiebre, mialgias, artralgias o anorexia.
- Numerosos efectos tóxicos son asociados a una hipersensibilidad y/o a dosis elevadas (superiores a 10 mg/kg).
- Trastornos hepato biliares: **hepatitis** (poco frecuente).
Hepatotoxicidad: elevación relativamente frecuente de las transaminasas: hepatitis agudas raras (con o sin ictericia) pudiendo ser alguna de ellas severas.
La hepatotoxicidad se incrementa por asociación a la rifampicina, por un mecanismo de inducción enzimático. Otros inductores enzimáticos pueden tener el mismo efecto (barbitúricos).
- Neurotoxicidad (parece debida al principio activo por carencia en piridoxina).
- Neuropatías periféricas, que se presentan con parestesias distales apareciendo sobre todo en acetiladores lentos, desnutridos y alcohólicos;
 - Alteraciones psíquicas tipo excitación neuropsíquica: hiperactividad, euforia, insomnio;

- Se han descrito convulsiones, nerviosismo y atrofia óptica;
- En pacientes predisuestos, y en particular cuando se asocia a etionamida, han aparecido: accesos maníacos, delirios agudos o depresiones.
- Reacciones de hipersensibilidad (raras): fiebre, erupciones cutáneas, acné, ictericia o hepatitis, linfadenitis, eosinofilia, discrasia sanguínea.
- Varios (excepcionales): síndrome reumatoide, algodistrofia (síndrome hombro-mano), síndrome Lupus.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (con frecuencia rara): **necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.**
- Trastornos vasculares: **vasculitis** (frecuencia no conocida).

4.9 Sobredosis

La dosis letal de la isoniazida es de 200 mg/kg. El cuadro tóxico aparece entre 1/2 y 3 horas tras la ingestión masiva del medicamento. Las primeras manifestaciones incluyen náuseas y vómitos, vértigos, alteraciones visuales o alucinaciones. Con dosis más altas se presenta depresión respiratoria, depresión central que puede progresar a coma profundo, y convulsiones. El cuadro metabólico se caracteriza por acidosis pronunciada, acetonuria e hiperglucemia.

Tratamiento:

Asegurar en todo momento el mantenimiento de la función respiratoria.

- Proceder a lavado de estómago si puede hacerse antes de 3 horas a partir de la ingestión. Si aparece un cuadro convulsivo, no intentar lavado de estómago hasta que esté controlado.
- Controlar las convulsiones con un barbitúrico de acción corta, vía endovenosa y después piridoxina por la misma vía (1 mg por cada mg de isoniazida ingerida).
- Controlar el cuadro de acidosis lo antes posible, utilizando infusión endovenosa de bicarbonato, ajustando la dosis en función de los parámetros analíticos.
- Instaurar diuresis osmótica forzada, manteniéndola hasta pasadas varias horas de la mejoría clínica.
- En casos extremos, recurrir a hemodiálisis. Si no fuera posible, a diálisis peritoneal junto con diuresis forzada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La isoniazida es bactericida para los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre *Mycobacterium Tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas (*M. bovis*). Carece de actividad sobre bacterias, hongos y virus. La isoniazida es altamente eficaz en el tratamiento de la tuberculosis inducida experimentalmente en animales. En el mecanismo de acción de la isoniazida, se han propuesto diversas hipótesis. La acción primaria de la isoniazida sería la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos e importantes de la membrana de las micobacterias. Penetra con facilidad en la célula y es igual de eficaz frente a los bacilos que están creciendo en el interior de la célula que frente a los que están creciendo en medios de cultivo. La isoniazida es un fármaco de gran potencia terapéutica que por su bajo peso molecular le confiere una elevada capacidad de difusión. Su acción farmacoterapéutica no se modifica por las variaciones de pH del medio y, gracias a esta propiedad, licúa las caseificaciones (limpieza de cavernas).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, pico de concentración máxima entre 1 h y 2 h después de la ingestión. A las 3 horas, la concentración sérica eficaz esta comprendida entre 1 y 2 $\mu\text{g/ml}$. Difusión excelente en los tejidos, los órganos, la saliva, los esputos, las heces y en todos los sectores intersticiales, cerebroespinal, peritoneal y pleural.

La isoniazida pasa la barrera placentaria. La concentración en la leche es idéntica a la del plasma.

Metabolismo: la isoniazida se metaboliza esencialmente por acetilación en acetilisoniazida. Este metabolismo es estable para un paciente dado y genéticamente determinado. La vida media de la isoniazida puede variar en pacientes diferentes de 1 a 6 horas, dos picos de frecuencia en una población permiten diferenciar los “inactivadores lentos” y los “inactivadores rápidos”. La determinación de la velocidad de acetilación permitiría administrar a cada paciente la menor dosis activa: esta dosis es del orden de 3 mg/kg para los acetiladores lentos y del orden de 6 mg/kg para los acetiladores rápidos.

La acetilisoniazida se hidroliza en acetilhidrazina que en parte se transforma en un metabolito inestable. Este metabolito es el responsable de la hepatotoxicidad de la isoniazida.

Eliminación: del 75 al 95% de la dosis de isoniazida se excreta en la orina en las primeras 24 h tras su administración, principalmente en forma de metabolitos inactivos. En pequeñas cantidades se excreta por las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el test de Ames, la isoniazida tuvo muy poco efecto mutagénico.

Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos de la isoniazida. En ausencia de efectos teratogénicos en animales no se espera un efecto de malformaciones en humanos. Se ha demostrado en estudios bien conducidos que las sustancias responsables de malformaciones en humanos también lo son en animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cemidón 50 B₆: Almidón de trigo, Lactosa, Tartrazina (E-102), Goma arábiga, Talco, Estearato Magnésico.

Cemidón 150 B₆: Goma arábiga, Metilhidroxietilcelulosa, Tartrazina (E-102), Talco, Estearato Magnésico.

Cemidón 300 B₆: Goma arábiga, Metilhidroxietilcelulosa, Tartrazina (E-102), Talco, Estearato Magnésico.

Cemidón Intravenoso: Metabisulfito sódico, agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Cemidón 50 B₆, Cemidón 150 B₆, Cemidón Intravenoso: 5 años.
Cemidón 300 B₆: 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese en lugar fresco y seco.
Almacenar protegido de la luz a temperaturas no superiores a 25°.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cemidón 50:

Envase conteniendo 100 comprimidos en blister packs de aluminio revestido con PVDC y estratificado de PVC/PVDC 250 µ.

Cemidón 150:

Envase conteniendo 50 comprimidos en blister packs de aluminio revestido con PVDC y estratificado de PVC/PVDC 250 µ.

Cemidón 300:

Envase conteniendo 30 comprimidos en blister packs de aluminio revestido con PVDC y estratificado de PVC/PVDC 250 µ.

Cemidón intravenoso:

Envase conteniendo 5 ampollas de 5 ml, de vidrio transparente neutro tipo I autorrompible.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda realizar la administración oral del medicamento con el estómago vacío (salvo aparición de molestias gástricas), ya que los alimentos reducen sensiblemente la absorción digestiva del mismo.

Cemidón Intravenoso puede administrarse por vía intramuscular o por vía intravenosa lenta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10 - 08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

TEXTO REVISADO: Septiembre 2015