

Farmanguinhos

Isoniazida

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

Comprimidos

100 mg e 300 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos isoniazida
Isoniazida

APRESENTAÇÕES

Farmanguinhos isoniazida 100 mg e 300 mg apresenta-se em embalagem com 500 comprimidos cada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 100 mg contém:

Isoniazida 100 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio e água purificada.

Cada comprimido de 300 mg contém:

Isoniazida 300 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

• Tratamento da infecção latente (ILTB) ou quimioprofilaxia:

A isoniazida de forma isolada é destinada ao tratamento da tuberculose latente (ILTB) também chamado de quimioprofilaxia, durante 9 meses (tempo mínimo de 6 meses). O tratamento da ILTB com isoniazida reduz o risco de adoecimento por Tuberculose (TB) ativa em 60% a 90%. Esta variação se deve à duração e a adesão ao tratamento.

A indicação do uso da isoniazida para tratamento da ILTB depende do resultado da Prova Tuberculínica (PT) ou de “*Interferon Gamma Release Assays*” (IGRA), da idade, da probabilidade de ILTB e do risco de adoecimento.

Os grupos com indicação de tratamento são:

1. Crianças contatos com casos bacilíferos:
 - PT igual ou superior a 5 mm ou IGRA positivo, independentemente do tempo decorrido da vacinação com BCG.
2. Em adultos e adolescentes a indicação do tratamento deve ser feita conforme o exame avaliado, desde que afastado o diagnóstico de doença ativa.

Teste avaliado	Indicações em adultos e adolescentes
PT $\geq$ 5 mm ou IGRA positivo	HIV/aids; Contatos adultos e adolescentes ($\geq$ 10 anos); Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB; Uso de inibidores do TNF-1; Uso de corticosteroides (>15 mg de prednisona por > 1 mês); Transplantados em terapia imunossupressora.
PT $\geq$ 10 mm ou IGRA positivo	Silicose; Neoplasia de cabeça e pescoço; Insuficiência renal em diálise; Linfomas e outras neoplasias hematológicas; Outros tipos de neoplasia com quimioterapia imunossupressora; Diabetes <i>mellitus</i> ; Baixo peso (85% do peso ideal); Tabagistas (1 maço /dia); Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia.
Conversão (segunda PT com incremento de 10 mm em relação à 1ª PT)	Contatos de TB bacilífera; Profissional de saúde; Profissional de laboratório de microbactéria; Trabalhador do sistema prisional; Trabalhadores de instituições de longa permanência.
Teste avaliado	Indicações para crianças menores de 10 anos
PT $\geq$ 5 mm ou IGRA positivo	Crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos, ou com qualquer condição imunossupressora, e crianças indígenas.
PT $\geq$ 10 mm ou IGRA positivo	Crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Referência: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p. : il. ISBN 978-85-334-2696-2 1. Tuberculose. 2. Vigilância em Saúde. 3. Manual. I. Título. II. Série.

3. Situações Especiais:

- Grávidas – recomenda-se postergar o tratamento da ILTB para após o parto. Em gestante com infecção pelo HIV, recomenda-se tratar a ILTB após o terceiro mês de gestação.
- Pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV):

- Tratar ILTB nos casos em que a radiografia de tórax normal é: contagem de LT-CD4+ $\leq$ a 350 céls/mm³, independentemente da PT ou IGRA ou quando contagem de CD4 ainda desconhecida; contagem de LT-CD4+ $>$ 350 céls/mm³ com PT $\geq$ 5mm ou IGRA positivo; contato intradomiciliar ou institucional de pacientes com TB pulmonar ou laringea, independentemente do resultado da PT ou do IGRA; e registro documental de ter tido PT $\geq$ 5mm ou IGRA positivo e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião.

Tratar ILTB com radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB, independentemente do resultado da PT (desde que afastada a possibilidade de TB ativa).

Nos casos em que não se apresentem as situações descritas acima, deve-se individualizar a decisão de iniciar o tratamento da ILTB sem a PT, considerando-se os benefícios da estratégia.

Referência: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p. : il. ISBN 978-85-334-2696-2 1. Tuberculose. 2. Vigilância em Saúde. 3. Manual. I. Título. II. Série.

- **Tratamento da tuberculose ativa:**

A isoniazida é utilizada para tratamento de todos os tipos de tuberculose. É utilizada sempre em associação a outros fármacos para evitar a seleção de bacilos com resistências. É sempre incluída em todos os esquemas terapêuticos, a não ser que haja contraindicação ou resistência ao medicamento. A dose isolada de isoniazida pode ser utilizada para a reintrodução da isoniazida em casos especiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A resistência bacilar aos tuberculostáticos é conhecida desde a década de 1940, com a descoberta da estreptomicina. A resistência aos fármacos antituberculose (antiTB) é classificada em: resistência natural (surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo); *primária* (ocorre em pacientes nunca tratados, contaminados por bacilos previamente resistentes) e adquirida ou secundária (pacientes, inicialmente sensíveis, se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos).

Quanto ao padrão de resistência do bacilo da tuberculose, classificam-se as resistências em: monorresistência (resistência a um fármaco antiTB); polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto à associação rifampicina e isoniazida); multirresistência (resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida – MDR); resistência extensiva – XDR, do inglês: *extensively drug resistant* (resistência à rifampicina e isoniazida acrescida à resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha).

A incidência crescente da tuberculose multirresistente tem sido verificada, em todo o mundo, a partir da introdução da rifampicina aos esquemas terapêuticos, no final da década de 1970. A maioria dos casos é adquirida por tratamentos irregulares e abandono.

A isoniazida é altamente ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis* e pode ter atividade contra algumas cepas de outras micobactérias incluindo *M. kansasii*. Embora seja rapidamente bactericida contra o *M. tuberculosis* em processo de multiplicação, considera-se ser apenas bacteriostática contra organismos latentes e tem menos ação bactericida do que a rifampicina ou pirazinamida. Se a isoniazida for utilizada isoladamente no tratamento de infecção clínica, o *M. tuberculosis* desenvolve rapidamente resistência ao fármaco, provavelmente devido a perda do gene, em algumas cepas, para a produção de catalase. A resistência é retardada ou prevenida pela combinação da isoniazida com outros antimicobacterianos, o que parece ser altamente eficaz na prevenção do aparecimento de resistência a outros medicamentos antituberculose. A resistência não parece ser um problema quando a isoniazida é utilizada isoladamente na profilaxia, provavelmente porque a carga bacilar é baixa (MARTINDALE, 2015).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Isoniazida é a hidrazida do ácido isonicotínico, com estrutura similar à piridoxina. É bacteriostática para o bacilo “em repouso”, e bactericida para o microorganismo em divisão. É capaz de penetrar nas células fagocitárias e, por isso, é ativa contra formas intra e extracelulares. É menos efetiva contra as espécies atípicas.

Mecanismo de ação:

Isoniazida inibe a síntese do ácido micólico, componente essencial da parede celular das micobactérias. Outros mecanismos de ação têm sido aventados, como a quelação de íons metálicos necessários ao metabolismo da micobactéria e interferência no metabolismo da glicose e na respiração celular destes microorganismos.

Farmacocinética:

Rapidamente absorvida após administração oral, atingindo rapidamente todos os fluidos e células. Pico plasmático em 1 ou 2 horas. As concentrações no sistema nervoso e no líquido cefalorraquidiano variam de 20 a 100% em relação às do plasma. Excretada primariamente na urina, inalterada ou como derivado acetil ou como ácido isonicotínico. Meia-vida varia de 45 a 110 minutos nos indivíduos com acetilação lenta e 2 a 4,5 horas em outros. Não há necessidade de ajuste da dose na disfunção renal, nesses casos não usá-la. A isoniazida atravessa facilmente a barreira placentária, atingindo concentrações no líquido amniótico e no feto e é excretada no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Doença hepática;

Hipersensibilidade à isoniazida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitoramento da função hepática, com determinação das transaminases séricas, é recomendável durante o tratamento com isoniazida, especialmente nos pacientes com doença hepática crônica pré-existente.

Em caso de tratamento da ILTB (quimioprofilaxia), preferencialmente usar a rifampicina no lugar da isoniazida nas seguintes situações: hepatopatas (doentes do fígado); pessoas acima de 50 anos; em contatos de monorresistentes à isoniazida; e intolerância à isoniazida.

Estados de desnutrição, alcoolismo, infecção pelo HIV, gravidez, amamentação, insuficiência renal e diabetes podem predispor à neuropatia periférica, com risco aumentado pelo uso de isoniazida. Nestes pacientes o uso de piridoxina (vitamina B6) 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.

Ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade, a isoniazida deve ser suspensa e a equipe de saúde deve ser comunicada.

Os pacientes devem ser alertados 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.

Pacientes idosos

Não há nenhum dado específico disponível sobre esses pacientes.

Gravidez e lactação

O medicamento tem sido administrado a um grande número de mulheres grávidas e em idade fértil, sem qualquer aumento comprovado na frequência de malformações ou observação de outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto (DRUG CONSULTS, 2015).

A isoniazida deve ser usada para tratamento sempre que possível durante a gravidez.

A quimioprofilaxia (tratamento da ILTB) deve ser adiada para após o parto. Em gestante com infecção pelo HIV, recomenda-se tratar a ILTB após o terceiro mês de gestação.

Também pode ser usada durante a amamentação.

Recomenda-se o uso de piridoxina (Vitamina B6), na dose de 50 mg/dia, durante a gestação pela toxicidade neurológica (devido à isoniazida) no feto.

Farmanguinhos Isoniazida está classificada na Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são descritas para a isoniazida:

- Antiácidos: diminui a absorção da isoniazida.
- Derivados imidazólicos: diminui a absorção da isoniazida
- Fenil hidantoinatos: maior hepatotoxicidade, pelo aumento das concentrações séricas da fenitoína.
- Rifampicina: maior hepatotoxicidade
- Acetaminofeno ou paracetamol: diminui o metabolismo, aumentando, portanto as concentrações séricas do acetaminofeno, com risco para toxicidade hepática.
- Benzodiazepínicos (como diazepam e triazolam): aumento da concentração e efeito destes medicamentos.
- Carbamazepina: indução de toxicidade, pelo aumento das concentrações séricas da carbamazepina.
- Cicloserina: maior neurotoxicidade.
- Corticóides: maior metabolismo da isoniazida e consequente redução de suas concentrações séricas.
- Sulfanilurêias (como a glibenclamida): hipoglicemia
- Dideoxyinosine (DDI) e Dideoxycytidine (DDC): potencializam a neurite periférica.
- Ácido valpróico: aumento possível das concentrações séricas do ácido valpróico. Considerar o uso de outro anticonvulsivante.
- Dissulfiram: alterações mentais e dificuldades de coordenação.
- Teofilina: aumento das concentrações da teofilina, com risco de intoxicação.
- Warfarina: risco de aumento da resposta hipoprotrombinêmica.

Alterações laboratoriais (DRUG CONSULTS, 2015):

- Teste de citotoxicidade dependente de complemento (CDC): falso positivo. Recomenda-se utilizar ensaio de fase sólida além do teste de CDC.

- Medição da glicose: falso positivo para glicose na urina.

Interações com alimentos:

- Queijos e vinhos: inibição da MAO. Palpitações, cefaleia, irritação conjuntival, eritema intenso, taquicardia, taquipnéa e suor foram relatados em pacientes tomando isoniazida após a ingestão de queijo, vinho tinto e alguns peixes (como atum). Acumulação de tiramina ou histamina foi proposta como a causa para esta interação e podem ser confundidas com anafilaxia. (DRUG CONSULTS, 2015)
- A administração concomitante com alimentos reduz a absorção da isoniazida, reduzindo os picos de concentração e a dose total absorvida (MARTINDALE, 2015).
- Álcool: alta incidência de hepatite e neuropatia periférica induzida pela isoniazida em alcoolistas. O metabolismo da isoniazida pode ser aumentado em alcoolistas, reduzindo sua eficácia (MARTINDALE, 2015).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Farmanguinhos isoniazida deve ser conservado na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de Farmanguinhos isoniazida é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

O comprimido de Farmanguinhos isoniazida 100 mg é circular, branco, plano e liso. Já o comprimido de Farmanguinhos isoniazida 300 mg é circular, branco, plano e sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Farmanguinhos isoniazida deve ser administrado por via oral, com um pouco de água, preferencialmente em jejum (uma hora antes ou duas horas após o café da manhã), em uma única tomada, mas em caso de intolerância digestiva pode ser administrado com uma refeição.

Posologia

- **Tratamento da infecção latente (ILT) ou quimioprofilaxia:**

Dose de 5mg/kg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia, durante 9 meses (tempo mínimo de 6 meses) especialmente em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

No tratamento de ILTB com isoniazida, o mais importante é o número de doses, e não somente o tempo de tratamento. Recomenda-se a utilização de no mínimo 270 doses, que poderão ser tomadas de 9 a 12 meses. Deve-

se considerar a utilização de 180 doses, a serem tomadas entre 6 a 9 meses em casos individuais, após avaliação da adesão. Há evidências de que o uso de 270 doses protege mais do que o uso de 180 doses. Esforços devem ser feitos para que o paciente complete o total de doses programadas. Em pessoas vivendo com HIV preconiza-se preferencialmente a utilização de no mínimo 270 doses, que poderão ser tomadas de nove a 12 meses.

A escolha entre a duração de tratamento deve ser feita pelo prescritor considerando a adesão ao tratamento e viabilidade operacional.

Dose em crianças (<10 anos): 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia.

- **Tratamento da tuberculose ativa:**

A isoniazida deve ser sempre associada a outros fármacos a não ser que haja contraindicação ou resistência ao medicamento. Assim, a posologia deve ser verificada na monografia do produto em dose fixa combinada.

De forma geral e nos casos em que não se pode utilizar as associações em dose fixa, a posologia para adultos pode ser administrada em esquema diário ou intermitente, conforme doses a seguir (WHO, 2009):

- Diário: 5 mg/kg (4–6 mg/kg) por dia, até a dose máxima 300 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A isoniazida é geralmente bem tolerada nas doses recomendadas. Reações de hipersensibilidade sistêmica ou cutânea ocorrem ocasionalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

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

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

As reações mais graves são neuropatia periférica (perda da sensibilidade das extremidades como pés e mãos) e hepatite (alteração no fígado), especialmente em pessoas com mais de 35 anos. A neuropatia, em geral reversível, é mais comum em desnutridos, alcoólatras ou hepatopatas (pessoas que já possuem problemas no fígado) e quando estão expostas a altas doses de isoniazida.

- Reações com frequências não estabelecidas:

A hepatite, efeito adverso mais importante, é mais frequente em idosos e alcoólatras podendo ser fatal. Outras manifestações são náuseas, vômitos, dor no estômago e reações alérgicas que incluem febre, linfadenopatia (ínguas ou gânglios), erupção na pele, vasculite (inflamação dos vasos), púrpura (pontos avermelhados que aparecem na pele), alterações nas células de defesa do sangue (agranulocitose), neurite óptica (alteração na visão), convulsões, episódios psicóticos, síndrome semelhante à doença lúpus eritematoso sistêmico, pelagra (doença que leva a problemas na pele, no trato gastrointestinal e distúrbios psíquicos), hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), ginecomastia (aumento da mama em homens), acidose metabólica (alteração no sangue), síndrome reumatoide e retenção urinária (dificuldade em urinar).

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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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 podem 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 IV deve ser administrada, seguindo-se 1 g IM a cada 30 minutos até uma dose igual à 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 podem estar indicados.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0073

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ:33.781.055/0001-35

Produzido 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 E RETENÇÃO DA RECEITA PROIBIDA A VENDA



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
11/12/2018	-----	10458 – Medicamento Novo Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12							300 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500
08/03/2021	-----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	11/12/2018	1165375182	10458 – Medicamento Novo-Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2018	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500
27/06/2025	-----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	08/03/2021	0908984215	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	08/03/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
							III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	

08/12/2025	-----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/06/2025	0845873253	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/06/2025	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500
------------	-------	--	------------	------------	--	------------	-------------------------	--------	--