

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina

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

Comprimidos revestidos

150 mg + 300 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina

Isoniazida + rifampicina

APRESENTAÇÕES

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina (150 + 300) mg se apresenta em embalagem contendo 100 comprimidos revestidos no total.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO, COM IDADE IGUAL OU MAIOR A 10 ANOS E COM PESO CORPORAL A PARTIR DE 20 KG

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada comprimido revestido contém 150 mg de isoniazida e 300 mg de rifampicina.

Excipientes: celulose microcristalina 101, celulose microcristalina 102, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, povidona, lauril sulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, água purificada, álcool polivinílico (revestimento), dióxido de titânio (revestimento), talco (revestimento), lecitina de soja (revestimento), goma xantana (revestimento) e corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina está indicado para todas as formas de tuberculose (TB), incluindo casos novos, avançados e crônicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Na associação de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina, a rifampicina é altamente ativa contra *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium tuberculosis*. A rifampicina liga-se à 80% das proteínas plasmáticas e sua meia-vida é de três horas após uma dose única de 600 mg, diminuindo um pouco para as doses repetidas. É longa sua duração de ação porque os níveis necessários para a atividade antibacteriana são mínimos.

A isoniazida é capaz de penetrar nas células fagocitárias e, por isso, é ativa contra formas intra e extracelulares. A sua meia-vida fica em torno de 1 hora em indivíduos acetiladores rápidos e de 3 a 5 horas nos lentos, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias (doenças do fígado). A duração da ação é prolongada e assim os níveis da concentração sanguínea necessários para que ocorra ação contra as micobactérias são muito baixos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina não pode ser usado por doentes com história de hipersensibilidade às rifampicinas, isoniazida ou a qualquer um de seus excipientes. Os componentes deste medicamento são habitualmente bem tolerados nas doses recomendadas.

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina não pode ser usado quando administrado concomitantemente com a combinação saquinavir/ritonavir (medicamento usado na infecção pelo vírus HIV).

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas que usam a combinação saquinavir/ritonavir.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com menos de 20kg.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento do caso novo de TB deve ser iniciado na atenção básica. Pacientes com tratamento anterior, recidiva após cura (RC) e retorno após abandono (RA) serão tratados na atenção básica até o resultado da cultura e teste de sensibilidade (TS). Dependendo do resultado do TS e aqueles com falência por multirresistência deverão ser referenciados à atenção terciária. Tuberculose meningoencefálica deverá ser tratada inicialmente em hospitais.

A combinação de isoniazida + rifampicina pode causar disfunção hepática (do fígado). Todos os pacientes com doença hepática crônica, disfunção hepática ou disfunção renal grave devem fazer uso desta combinação sob rigorosa supervisão médica. Nestes pacientes deve ser realizado cuidadoso monitoramento laboratorial da função hepática através das transaminases (TGO e TGP), antes do início da terapia e a cada duas a quatro semanas, a critério médico. Hepatite grave e por vez fatal pode ocorrer com uso desta combinação. O risco está relacionado à idade. Portanto, pacientes devem ser monitorados pelos sintomas iniciais de hepatite como fadiga, fraqueza, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos. Se houver sinais de lesão hepatocelular, esta associação deve ser suspensa imediatamente. Em alguns casos, icterícia (pele amarelada) pode ocorrer nos dias iniciais do tratamento. A decisão de interromper o tratamento deve ser feita após a avaliação da condição crônica do paciente e de repetidos resultados laboratoriais de função hepática, com a devida avaliação médica.

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina deve ser utilizado com precaução no tratamento de idosos e doentes desnutridos. No tratamento de idosos ou doentes desnutridos devem-se ter cuidados especiais, já que estes podem também requerer suplemento de vitamina B6 concomitante à administração de isoniazida. A rifampicina diminui a atividade dos anticoagulantes (ex: varfarina) e pacientes que fazem esse tratamento devem ter suas doses ajustadas e o tempo de protrombina controlado com maior frequência.

A rifampicina pode ainda, produzir uma coloração avermelhada da urina, expectoração e lágrimas. As lentes de contato gelatinosas podem ficar permanentemente coradas.

Houve relatos de alterações ocasionais do ciclo menstrual em mulheres na terapêutica tuberculostática de longa duração com regimes contendo rifampicina.

A rifampicina presente na medicação pode causar falhas na ação dos anticoncepcionais orais.

Mulheres que fazem uso de anticoncepcional oral devem adicionar outro método anticoncepcional (não hormonal) para prevenir a gravidez durante o tratamento com Farmanguinhos isoniazida + rifampicina.

Os usuários deste medicamento devem ser antecipadamente advertidos destas ocorrências.

Efeito sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina pode causar sintomas como: tonturas ou desmaios, problemas de visão ou outros efeitos colaterais que podem afetar a capacidade para dirigir e operar máquinas. Se isso acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Gravidez e lactação (“categoria C”)

Não existem estudos bem controlados com rifampicina em mulheres grávidas. No entanto, esses medicamentos são utilizados há anos em mundo real não apresentando teratogenicidade. A vulnerabilidade apresentada pela mulher durante a gestação, agravada pela doença um desafio para os serviços de saúde e seu tratamento, além de importante para a condição da gestante, diminui o risco de transmissão da tuberculose ao feto e ao recém-nascido. Quando administrada durante as últimas semanas de gravidez, a rifampicina pode causar hemorragias pós-natais na mãe e na criança, para as quais pode estar indicado o tratamento com vitamina K. A rifampicina e a isoniazida são excretadas pelo leite materno, por isso discuta com seu médico sobre a amamentação. Gestantes e lactantes devem ser monitoradas quando a presença de reações adversas e recomenda-se a utilização de piridoxina nas gestantes, lactantes e lactentes (filhos de mães em tratamento) pelo risco de toxicidade neurológica atribuída à isoniazida.

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

Interações medicamentosas

Sabe-se que a rifampicina induz e a isoniazida inibe certas enzimas do citocromo P-450. Em geral, o impacto dos efeitos concorrentes da rifampicina e da isoniazida no metabolismo de drogas submetidas a biotransformação através das vias afetadas é desconhecida. Portanto, deve-se ter cuidado ao prescrever Farmanguinhos isoniazida + rifampicina com drogas metabolizadas pelo citocromo P-450. Para manter os melhores níveis de sangue terapêutico, as dosagens de drogas metabolizadas por essas enzimas podem exigir ajuste ao iniciar ou parar Farmanguinhos isoniazida + rifampicina.

Quadro 1 – Interações medicamentosas dos fármacos antiTB e condutas recomendadas

FÁRMACO ANTITB	FÁRMACO DE INTERAÇÃO	EFEITO DA INTERAÇÃO	RECOMENDAÇÕES
	Derivados imidazólicos	Reduz a absorção da isoniazida.	Evitar uso concomitante.
	Antiácidos	Reduz a absorção da isoniazida.	Evitar uso concomitante.
	Fenilhidantoína	Maior	Evitar uso concomitante.

Isoniazida		hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	
	Acetaminofen	Aumenta a Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Evitar uso concomitante.
	Benzodiazepínicos	Potencializa o efeito dos benzodiazepínicos.	Monitorar sintomas e considerar redução de dose do benzodiazepínico.
	Carbamazepina	Indução de toxicidade neurológica.	Se possível, evitar uso concomitante.
	Cicloserina/ Terizidona	Maior neurotoxicidade.	Monitorar sintomas.
	Corticoide	Maior metabolismo da isoniazida.	Monitorar sintomas.
	Rifampicina	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Sulfonilureia	Hipoglicemia (diminuição de açúcar no sangue).	Evitar uso concomitante. Caso necessário, ajustar a dose das sulfonilureias.
Rifampicina	Analgésicos	Reduz os níveis séricos (do sangue) dos analgésicos.	Ajustar dose dos analgésicos, se necessário.
	Antiácidos	Reduz a absorção da rifampicina.	Evitar uso concomitante.
	Anticoagulantes orais	Reduz o nível sérico (do sangue) do anticoagulante.	Evitar uso concomitante.
	Anticoncepcionais	Reduz o nível sérico (do sangue) dos anticoncepcionais.	Evitar uso concomitante e considerar uso de outros métodos contraceptivos.
	Barbitúricos	Reduz o nível sérico (do sangue) dos barbitúricos.	Avaliar necessidade de ajuste de dose.
	Beta-agonistas	Reduz o nível sérico (do sangue) dos beta-agonistas.	Evitar uso concomitante.
	Cetoconazol e Fluconazol	Reduz o nível sérico (do sangue)	Considerar uso de outros agentes terapêuticos.

	de ambos, ao mesmo tempo em que aumenta a hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	
Corticoides	Reduz o nível sérico (do sangue) do corticoide.	Avaliar necessidade de ajuste de dose do corticoide.
Digitálicos	Reduz o nível sérico (do sangue) dos digitálicos.	Avaliar necessidade de reajuste de dose.
Enalapril	Reduz o nível sérico (do sangue) do enalapril.	Evitar uso concomitante.
Etionamida	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas quando indicado.
Fenil-hidantoína	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
Hipoglicemiantes orais	Reduz o nível sérico (do sangue) dos hipoglicemiantes orais.	Monitorar níveis glicêmicos (açúcar no sangue) e considerar uso de insulina.
Inibidores de protease	Reduz os níveis séricos (do sangue) dos IP.	Evitar uso concomitante.
Isoniazida	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
Metadona	Reduz o nível sérico (do sangue) da metadona.	Avaliar ajuste de dose e evitar uso concomitante.
Pirazinamida	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado); menor excreção de ácido úrico.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado. Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou

			colchicina, se necessário.
	Propafenona	Reduz o nível sérico (do sangue) da propafenona.	Evitar uso concomitante.
	Quinidina	Reduz o nível sérico (do sangue) da quinidina.	Evitar uso concomitante.
	Sulfas	Maior hepatotoxicidade (toxicidade do fígado).	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas conforme indicado.
	Teofilina	Reduz o nível sérico (do sangue) da teofilina.	Evitar uso concomitante.

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

Os pacientes que usam anticoncepcionais orais devem ser avisados para mudar para métodos não hormonais de controle de natalidade durante uso de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina. Além disso, o diabetes pode tornar-se mais difícil de controlar.

Quando a rifampicina é administrada concomitantemente com a combinação de saquinavir / ritonavir, o potencial de hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) é aumentado. Portanto, o uso concomitante de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina com saquinavir / ritonavir está contraindicado.

Não é recomendado o uso de bebidas alcoólicas com Farmanguinhos isoniazida+rifampicina.

Interações com alimentos

A isoniazida pode interagir com alimentos contendo tiramina (queijos e vinhos tintos). Alimentos que contenham histamina (atum e peixes tropicais) também devem ser evitados.

Alterações em exames laboratoriais

Os níveis terapêuticos de rifampicina mostraram inibição das determinações microbiológicas do folato sérico e da vitamina B12. Assim, devem ser usados métodos de determinação alternativos. Também foi observada uma elevação transitória da bilirrubina sérica, sugere-se que este teste seja realizado antes da dose matinal de rifampicina.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e vermelho ponceau 4R laca de alumínio.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar Farmanguinhos isoniazida + rifampicina comprimidos revestidos em temperatura ambiente entre (15 e 30) °C, protegido da luz e em local seco.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Características físicas

Os comprimidos revestidos de Farmanguinhos isoniazida + rifampicina (150 + 300) mg são oblongos, convexos, lisos e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se você poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Outros agentes contra tuberculose podem ser administrados simultaneamente a Farmanguinhos isoniazida + rifampicina para melhor ação contra o *M. tuberculosis*. Os pacientes devem seguir a dose diária recomendada em jejum pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã.

Quadro 2 – Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)*

Esquema	Faixa de peso	Unidades/dose	Duração
RHZE 150/75/400/275 mg (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 kg	3 comprimidos	
	51 a 70 kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 kg	5 comprimidos	
RH (rifampicina e isoniazida)	20 a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 kg	450 mg de	

		rifampicina + 225 mg de isoniazida	
	51 a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg	
	Acima de 70 kg	750 mg de rifampicina + 375 mg de isoniazida	

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

* Exceto TB meningoencefálica e osteoarticular em que a fase de manutenção deverá ter no mínimo 10 meses, com o tempo total de tratamento de 12 meses.

Idosos

Doses inferiores podem ser recomendadas para pacientes idosos ou debilitados. Consulte seu médico.

Uso pediátrico

Farmanguinhos isoniazida + rifampicina é recomendado para uso a partir dos 20 kg conforme faixa de peso do Esquema Básico, com idade igual ou superior a 10 anos e de acordo com a capacidade em engolir comprimidos.

Casos especiais

Tuberculose meningoencefálica e osteoarticular

Quando existir concomitância entre a forma meningoencefálica ou osteoarticular e quaisquer outras apresentações clínicas, em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade), deve-se utilizar o esquema básico com prolongamento da fase de manutenção para 10 meses, ou seja, o tempo total de tratamento será de 12 meses.

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, 2ª edição atualizada, 2019.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com Farmanguinhos isoniazida + rifampicina não deve ser interrompido, pois pode haver diminuição na eficácia do tratamento. Em caso de omissão de uma ou mais doses, o tratamento deve ser imediatamente retomado e o médico informado.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações adversas a medicamentos são respostas prejudiciais não intencionais decorrentes do uso do medicamento nas doses normalmente utilizadas em seres humanos.

As reações adversas podem ser divididas em grupos de frequência:

A seguinte classificação de frequência CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) é utilizada, quando aplicável:

Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); Muito raro ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir de dados disponíveis).

A frequência das reações à rifampicina e à isoniazida são classificadas como desconhecidas (não pode ser estimado a partir de dados disponíveis).

São reações à **rifampicina** que ocorrem com regimes de doses diárias ou doses intervaladas:

Infecções e infestações:

Colite pseudomembranosa, influenza consistindo em episódios de pirexia (febre), arrepios, dor de cabeça, tonturas.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Frequentes: trombocitopenia com ou sem púrpura, geralmente associada à terapia intermitente, mas é reversível se a droga é interrompida assim que a púrpura ocorre.

Pouco frequentes: leucopenia.

Coagulação intravascular disseminada, eosinofilia, agranulocitose, anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunitário:

Reação anafilática

Distúrbios endócrinos:

Insuficiência adrenal em pacientes com função adrenal comprometida.

Metabolismo e distúrbios nutricionais:

Diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos:

Transtorno psicótico.

Doenças do sistema nervoso:

Hemorragia cerebral e fatalidades foram relatadas quando a administração de rifampicina foi continuada ou retomou após a aparência da púrpura.

Distúrbios oculares:

Coloração da lágrima

Distúrbios vasculares:

Choque, rubor (vermelhidão), vasculite

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Dispneia (dificuldade respiratória), sibilância (rúidos respiratórios), escarro descolorido

Problemas gastrointestinais:

Frequentes: náuseas, vômitos

Pouco frequentes: diarreia, epigastralgia.

Distúrbio gastrointestinal, desconforto abdominal

Distúrbios hepatobiliares:

Hepatite, hiperbilirrubinemia.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:

Eritema multiforme, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, Reação do Medicamento com Eosinofilia e Síndromes Sistêmicas (DRESS), reação cutânea, prurido (coceira), urticária, dermatite alérgica, penfigóide, coloração do suor.

Pouco frequente: exantema leve

Frequente: exantema ou hipersensibilidade moderado a grave.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e do tecido conjuntivo:

Fraqueza muscular, miopatia, dor óssea.

Distúrbios renais e urinários:

Lesão renal aguda geralmente devido a necrose tubular renal ou nefrite tubulointersticial, cromatúria.

Gravidez, puerpério e condições perinatais:

Hemorragia pós-parto, hemorragia fetal-materna

Sistema reprodutivo e distúrbios mamários:

Transtorno menstrual

Doenças congênitas, familiares e genéticas:

Porfíria

Perturbações gerais e condições do site de administração:

Edema (inchaço)

Investigações:

Frequentes: aumenta a bilirrubina no sangue, aumenta a aspartato aminotransferase (AST ou TGO), aumenta a alanina aminotransferase (ALT ou TGP).

Pressão arterial diminuída, creatinina no sangue e enzimas hepáticas aumentadas.

Reações à **isoniazida**:

Reações de hipersensibilidade: febre, reações anafiláticas.

Sistema nervoso: vertigem (tontura); polineurite, apresentando-se como parestesia, fraqueza muscular, perda de reflexos tendinosos, cefaleia, psicose e crise convulsiva.

Incomuns: convulsões, encefalopatia tóxica, neurite óptica e atrofia, comprometimento da memória, psicose tóxica e neuropatia periférica.

Em pacientes com epilepsia, deve ser observado o aumento da frequência de ansiedade.

Distúrbios psiquiátricos: euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Reação do Medicamento com Eosinofilia e Síndromes Sistêmicas (DRESS), erupção cutânea, acne, necrólise tóxica epidérmica (RTE), síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, pênfigo, exantema ou hipersensibilidade moderada a grave.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e do tecido conjuntivo: dor articular.

Transtornos vasculares: vasculite.

Hematológico: eosinofilia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia, anemia aplástica e anemia hemolítica.

Transtorno gastrointestinal: constipação, boca seca, náuseas, vômitos, distúrbios epigástricos e pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

Pouco frequentes: pode ocorrer hepatite grave e às vezes fatal com a terapia com isoniazida.

Sistema reprodutivo e distúrbios mamários: ginecomastia.

Investigações: anticorpos antinucleares.

Metabolismo e distúrbios nutricionais: hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue).

Outros: Pellagra, síndrome do tipo lúpus eritematoso sistêmico.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) pelo telefone 0800 024 1692.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

- Superdosagem da rifampicina:

Os riscos maiores da superdosagem referem-se aos danos hepáticos. Doses elevadas podem provocar depressão do sistema nervoso central. As manifestações clínicas gerais devem ser tratadas com as medidas de suporte habituais.

- Superdosagem da isoniazida:

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 pode ocorrer depressão respiratória e do sistema nervoso central, com evolução para estupor (inconsciência) e coma, convulsão intratável, acidose metabólica, acetonúria e hiperglicemia.

O tratamento deve permitir ventilação adequada imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0139

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz / Farmanguinhos

Av. Brasil, 4365

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 COM 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
21/08/2018	-----	10458-MEDICAMENTO NOVO-Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
19/12/2018		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	21/08/2018	0821860189	10458-MEDICAMENTO NOVO-Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	19/12/2018	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
05/05/2021		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	19/12/2018	1194519182	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	19/12/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
21/10/2022		10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	05/05/2021	1732132218	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	05/05/2021	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME	VP/VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100

							CAUSAR? III-DIZERES LEGAIS		
18/03/2024		10451- MEDICAMEN TO NOVO- Notificação de alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	21/10/2022	4853130225	10451- MEDICAME NTO NOVO- Notificação de alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	21/10/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
19/09/2025		10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/03/2024	0332429245	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/03/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	150 MG + 300 MG COM REV CT BL AL AL X 100
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
							III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	