

Farmanguinhos dietilcarbamazina

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

Comprimidos

50 mg

Farmanguinhos dietilcarbamazina
citrato de dietilcarbamazina

APRESENTAÇÃO

Farmanguinhos dietilcarbamazina 50 mg é apresentado em embalagem contendo 50 *strips* com 10 comprimidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS OU COM MAIS DE 15 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 50 mg contém:

Dietilcarbamazina citrato 50 mg
Excipientes q.s.p. 1 comp
(excipientes: celulose microcristalina 200, manitol granulado, talco 325 *mesh* e estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A dietilcarbamazina é um medicamento antifilarial, indicado principalmente para o tratamento de filariase linfática, doença parasitária causada por *Wuchereria bancrofti*; para o tratamento de loíase, causada por *Loa loa*; para a oncocercose por *Onchocerca volvulus*; para a toxocaríase (larva *migrans* visceral) proveniente dos vermes *Toxocara canis* e/ou *Toxocara cati* e também é indicado na eosinofilia pulmonar tropical de origem filarial por *Wuchereria bancrofti*. Em algumas espécies o medicamento é eficaz tanto nos estágios adultos como microfiláris, enquanto em outras é ativo apenas contra as microfilárias, o que não confere erradicação da infecção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dietilcarbamazina altera o metabolismo do ácido aracdônico na microfilária e nas células endoteliais do hospedeiro. Essas modificações possivelmente levam a uma vasoconstricção amplificando a adesão endotelial, propiciando à imobilização do parasito circulante, aumentando a aderência e a atividade citotóxica das plaquetas e granulócitos do hospedeiro. Esses eventos podem representar a ativação do sistema imune inato não específico, independentemente da resposta imune adaptativa antígeno-específico.

Na filariase linfática, a dietilcarbamazina exerce significativa ação contra as microfilárias, reduzindo rapidamente a densidade desses embriões circulantes. Esse efeito, mantido por longo prazo, é atribuído à ação microfilaricida do medicamento.

As microfilárias movem-se periodicamente para diferentes partes do organismo do hospedeiro. Nos pacientes tratados com dietilcarbamazina as microfilárias ficam presas no fígado e são destruídas pelos fagócitos. A dietilcarbamazina imobiliza as microfilárias, deslocando-as dos tecidos. Tem sido demonstrado que a dietilcarbamazina potencializa a ação da acetilcolina no músculo do parasita, podendo concorrer para as alterações na superfície das microfilárias e aumentando a vulnerabilidade ao processo de defesa do hospedeiro.

Quanto ao mecanismo de ação da dietilcarbamazina sobre os parasitos adultos ainda é desconhecido. No entanto, estudos demonstraram que a dietilcarbamazina também exerce seu efeito filaricida sobre os vermes adultos do parasito *Wuchereria bancrofti*.

O tratamento antifilarial é indicado para todos os indivíduos com evidências de infecção ativa (vermes adultos e/ou microfilárias), independentemente de apresentarem ou não qualquer manifestação clínica relacionada direta ou indiretamente à filariase bancroftiana.

Existem duas subpopulações de vermes adultos quanto à sua susceptibilidade ao medicamento: uma sensível (susceptíveis) e outra refratária (não susceptíveis). Assim, a cura parasitológica de um dado indivíduo está na dependência da sensibilidade dos vermes ao medicamento e, desse modo, não é possível antever a resposta terapêutica em cada indivíduo.

Existem diversos esquemas terapêuticos para o tratamento individual, quer para formas clínicas (inclusive similares), quer para efeito de cura parasitológica, tanto na dose total quanto na forma de administração. O esquema clássico recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento individual dos microfilarêmicos é o de 6 mg/kg de peso por 12 dias, que deixa em aberto a indicação de repetição de vários cursos de tratamentos para que seja possível a cura parasitológica ou clínica. Para o tratamento filarial em massa, sugere-se um esquema com dietilcarbamazina na dose única de 6 mg/kg, a qual pode causar redução e até mesmo a negativação da microfilaremia em percentuais equivalentes aos do tratamento convencional preconizado pela OMS.

No caso da eosinofilia pulmonar tropical (EPT), o medicamento deve ser prolongado por até 30 dias. É oportuno ressaltar que essa síndrome pode levar o paciente a óbito pelo desenvolvimento de fibrose intersticial pulmonar. Dessa forma, existindo dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial em relação a outras síndromes pulmonares eosinofílicas, o teste terapêutico com a dietilcarbamazina se faz imperativo.

O poder adulticida (ou macrofilarida) do medicamento não é 100%. Estima-se que cerca de (50 a 60) % dos vermes adultos são refratários ao tratamento. Utilizando-se doses de (6 e 12) mg/kg de peso corporal, tanto em tomadas únicas, como por 12 dias, apenas cerca de 50% dos vermes são sensíveis e morrem sob a ação da dietilcarbamazina. Existem evidências que nessas posologias a atuação da dietilcarbamazina é dose independente. Apenas 1 mg/kg, em dose única, é capaz de provocar a morte do verme adulto, mas em menor proporção do que nas doses de (6 ou de 12) mg/kg.

Para o tratamento individual, objetivando a morte do verme adulto, o tratamento poderá ser feito com a dose única acima recomendada. A repetição do tratamento a cada 6 ou 12 meses, por até 4 anos, têm falhado quanto ao propósito de eliminar os vermes adultos que anteriormente foram refratários à ação do medicamento.

Por outro lado, se o paciente apresentar vermes adultos não susceptíveis e continuar produzindo microfilárias, o efeito microfilaricida da dietilcarbamazina a curto prazo é eficiente em dose dependente, com associação da ivermectina (6 mg/kg e 400 mg/kg de peso, respectivamente). A ivermectina é um medicamento com ação restrita por ser microfilaricida, sua associação ao tratamento torna-se um forte aliado na interrupção da transmissibilidade da doença. No entanto, esse medicamento ainda não se mostrou útil na substituição da dietilcarbamazina, por não ter ação sobre os vermes adultos da filariase. Essa indicação tem o objetivo de melhorar a ação microfilaricida da

combinação dos dois medicamentos e, conseqüentemente, a obtenção de um maior tempo de *clearance* das microfilárias circulantes.

Assim, nos portadores de hematúria filarial, o tratamento de 12 dias deve ser repetido tantas vezes quantas forem necessárias para propiciar o desaparecimento das microfilárias circulantes.

Ocorrendo falha no tratamento com a dietilcarbamazina (pelo fato do paciente apresentar vermes adultos não susceptíveis e continuar produzindo microfilárias) e havendo o reaparecimento da hematúria, deve-se lançar mão da co-administração da dietilcarbamazina com a ivermectina.

Vários trabalhos também relatam a atividade da dietilcarbamazina contra *Toxocara canis* em ratos, principalmente, com a migração das larvas através das vísceras, antes de se estabelecerem no cérebro e músculo esquelético.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Na musculatura lisa, na pressão arterial e na respiração, a dietilcarbamazina não apresenta expressão clínica.

As formas microfilárias das espécies suscetíveis de filárias são atacadas principalmente pela dietilcarbamazina, o que leva ao rápido desaparecimento dessas formas de *W. bancrofti* e *L. loa* em crescimento no sangue. Entretanto, não atinge as microfilárias de *W. bancrofti* numa hidrocele, apesar da penetração nesse líquido.

O fármaco causa o desaparecimento das microfilárias de *O. volvulus* da pele, mas não mata as microfilárias nos nódulos que contêm os vermes adultos (as fêmeas), isto é, exerce pouca ação contra o verme adulto de *O. volvulus*.

Alguns estudos sugerem que a dietilcarbamazina compromete o processamento intracelular e o transporte de certas macromoléculas para a membrana plasmática. O fármaco também pode ter influência sobre as respostas imunológicas e inflamatórias específicas do hospedeiro por meio de mecanismos até então desconhecidos.

Farmacocinética

A dietilcarbamazina é um derivado piperazínico sintético com rápida absorção oral a partir do trato gastrointestinal. Eficaz nas infecções causadas por *Wuchereria bancrofti*, *W. (Brugia) malayi*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* e *Dipetalonema (Acanthocheilonema) perstans*, bem como na larva migrans visceral e cutânea e contra o *Ascaris lumbricoides*.

Quando administrada por via oral, a dietilcarbamazina é rapidamente absorvida pelo trato digestivo. Os níveis plasmáticos máximos ocorrem (1 a 2) horas após uma dose oral única de (200 a 400) mg e após 3 horas, quando o medicamento é administrado na dose de 10 mg/kg.

A meia-vida plasmática pode variar de (5 a 13) horas, sendo de (2 a 3) horas na presença de urina ácida e cerca de 10 horas quando a urina é alcalina (pH 7,5 a 8,0). Quanto mais ácida a urina, mais rápida a eliminação e, conseqüentemente, menor a sua meia vida no plasma. A concentração diminui gradualmente a zero dentro de, aproximadamente, 48 horas, conforme efeito de retenção de Henderson-Hasselbalch.

O metabolismo hepático é rápido e extenso. A dietilcarbamazina é excretada pelas vias urinárias e extra-urinárias; mais de 50% de uma dose oral aparece na urina ácida como o fármaco inalterado, mas esse valor é reduzido quando a urina é alcalina. Pelas fezes, a

eliminação da dietilcarbamazina corresponde a menos de 5%. Predominantemente, a eliminação ocorre pela urina, na forma de dietilcarbamazina não modificada, e como dietilcarbamazina-N-óxido. A dietilcarbamazina-N-óxido apresenta bioatividade, sendo o principal metabólito da dietilcarbamazina.

A alcalinização da urina pode elevar os níveis plasmáticos, prolongar meia-vida plasmática e aumentar o efeito terapêutico e a toxicidade da dietilcarbamazina. Assim, a redução da dose pode ser necessária nos indivíduos com disfunção renal ou urina alcalina mantida. A duração do efeito é de 6 meses a 4 anos após uma dose única.

Em infecção por *Wuchereria bancrofti* a resposta inicial ocorre em 5 dias. A dietilcarbamazina equilibra-se rapidamente com todos os tecidos, ao ser ingerida, se distribui rapidamente, chegando inclusive ao líquido hidrocólico e, presumivelmente, em outros líquidos do corpo, exceto no tecido adiposo, onde existe uma pequena tendência à acumulação, quando o medicamento é administrado em doses repetidas.

Dados de segurança pré-clínica

A dietilcarbamazina é utilizada para o tratamento de filariase linfática, tendo efeito sobre microfilárias e parasitos adultos. O resultado do esquema de dose única de dietilcarbamazina isolada, associada com albendazol e ivermectina com albendazol sobre a filariase foi avaliado após 2 anos. Os tratamentos com dietilcarbamazina isolada e associada com albendazol demonstraram significantes benefícios a longo prazo por reduzir a microfilaremia ($P < 0,05$), com redução desprezível sobre a antigenemia. O uso combinado e em dose única de dietilcarbamazina e albendazol reduziu a prevalência de microfilaremia de 16,7% para 5,3% e de ivermectina e albendazol de 12,6% para 4,6%. A diferença entre as combinações não foi estatisticamente significativa. Um programa indiano de eliminação de filariase linfática, utilizando uma dose única anual de dietilcarbamazina, isolada ou em associação com albendazol, demonstrou que a prevalência de microfilaremia decresceu significativamente com ambas as estratégias, com maior declínio com a associação (72% vs. 51%) que também determinou maior redução de antigenemia (62%; $P < 0,001$) e de ovos dos parasitos (49% vs. 97%). Outra comparação entre dietilcarbamazina isolada (300 mg, em dose anual) e associada a albendazol (400 mg) mostrou perfis de segurança similares.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dietilcarbamazina é contraindicada quando houver hipersensibilidade comprovada a dietilcarbamazina ou a qualquer um dos componentes da fórmula (composição). Também é contraindicada para paciente enfraquecido, como: paciente com episódio agudo de linfangite, paciente com filariase e que apresente infecção simultânea por *Onchocerca volvulus* ou *Loa loa*. Pacientes com hipertensão arterial e/ou doença renal grave merecem cuidados especiais durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento prévio com glicocorticóides e anti-histamínicos frequentemente é instituído para minimizar as reações indiretas à dietilcarbamazina resultantes das microfilárias mortas. Deve-se considerar a redução da dose nos pacientes com função renal debilitada

ou urina alcalina persistente, nestes casos deve-se reduzir a dose porque ocorre redução da excreção urinária e aumento do tempo de meia-vida. Usar dietilcarbamazina com cuidado nos casos de doenças cardíacas, hipertensos, pacientes portadores de oncocercose (realizar exames oftalmológicos durante a terapia para determinar o número de microfilárias intraocular e possíveis reações adversas). Terapia precoce, antes da obstrução linfática, atinge melhor resultado terapêutico. Fisioterapia pode auxiliar no manejo do linfedema e da “elefantíase”. A prevenção anual só é feita para indivíduos sob alto risco em zonas que loíase e oncocercose não sejam coendêmicas. Indica-se o uso de sapatos cômodos para evitar lesão nos pés, exercícios e elevação dos pés para se evitar estase linfática.

Gravidez e lactação: “Categoria C”

Recomenda-se aguardar o nascimento da criança para se instituir o tratamento materno. A dietilcarbamazina não tem efeitos teratogênicos em animais de laboratório. A dietilcarbamazina tem sido usada durante a gravidez, mas não há estudos suficientes sobre sua segurança.

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

Direção de veículos e operação de máquinas

É recomendável evitar atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas, durante o tratamento e até dois dias após o término do tratamento, pois a dietilcarbamazina pode causar sonolência e tontura. Essa recomendação também vale para trabalhar sem qualquer apoio firme.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com dietilcarbamazina não se deve ingerir bebida alcoólica, pois pode aumentar sua toxicidade ao fígado. Os alcalinizantes urinários podem reduzir a perda de dietilcarbamazina na urina, enquanto os acidificantes aumentam a perda, diminuindo os seus efeitos terapêuticos. A dietilcarbamazina pode interagir com medicamentos à base de acetazolamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos dietilcarbamazina deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30) °C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de Farmanguinhos dietilcarbamazina 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 o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Farmanguinhos dietilcarbamazina está disponível na forma de comprimido circular, plano, liso, na cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dietilcarbamazina deve ser ingerida com água, logo após as refeições e conforme descrito na receita médica.

Loíase: Dose de (8 a 10) mg/kg/dia, durante (2 a 3) semanas. Poderão ser necessárias duas a três séries de tratamentos, em intervalos de (3 a 4) semanas.

Oncocercose: Por causa dos efeitos adversos, há sérias limitações no tratamento da oncocercose. Nas infecções maciças ou com lesões oculares, a dose é de 0,5 mg/kg, em 1 tomada, no primeiro dia e 2 vezes no segundo dia; a seguir, 1 mg/kg, 3 vezes no terceiro dia e 2 a 3 mg/kg em 2 doses fracionadas durante 14 dias.

Toxocariase: Dose de 6 mg/kg/dia, durante (7 a 10) dias.

- Nota: A dietilcarbamazina é considerado experimental para essa indicação.

Adultos e crianças acima de 10 anos

Filariase linfática: Dose de 1 mg/kg, por via oral, em dose única no primeiro dia, aumentado gradualmente nos próximos 3 dias até a dose de 6 mg/kg/dia, dividida a cada 12 horas por (12 a 21) dias.

- Nota: Programas de controle da doença em larga escala recomendam o tratamento com 6 mg/kg/dia, em doses divididas, uma vez ao ano.

Eosinofilia pulmonar tropical por *Wuchereria bancrofti*:

- Dose de (6 a 8) mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 doses, durante (14 a 21) dias. Repetir o tratamento caso os sintomas retornem.

Crianças menores de 10 anos e maiores de 5 anos de idade ou com mais de 15 kg

***Wuchereria bancrofti*:**

- Administrar metade da dose dos adultos.

- Nota: Programas de controle da doença em larga escala recomendam o tratamento com 3 mg/kg, em doses divididas, durante 24 horas, uma vez ao ano.

A dosagem de dietilcarbamazina deve ser reduzida em pacientes com alcalose urinária persistente ou com disfunção renal.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

No sistema nervoso central, em doses terapêuticas, o composto pode causar sonolência. As manifestações gástricas (desconforto gástrico) e náuseas podem ser causadas por ação sobre o sistema nervoso central, como diretamente sobre o estômago. As reações adversas são independentes do estado de infecção do indivíduo e são dose-dependentes. Raramente, ocorrem com tomadas de até 250 mg do medicamento. Iniciam,

normalmente, depois de uma a duas horas da sua ingestão e perduram por cerca de seis horas. Diminuem com o passar do tempo, mesmo se continuado o uso do medicamento, e a maioria dos pacientes fica assintomática após o terceiro dia de tratamento. As manifestações mais comuns são sonolência, desconforto gástrico, náuseas, dores de cabeça, febre, dores escrotais, mialgia e, ocasionalmente, diarreia ou mesmo constipação intestinal, que se estendem por um ou mais dias. Essas reações relacionam-se claramente à carga parasitária.

As reações adversas são divididas em sistêmicas e locais. As primeiras são causadas pela morte rápida das microfilárias na circulação. Surgem dentro de (2 a 48) horas após a ingestão do medicamento e, normalmente, têm a duração de 24 horas. Na maioria das vezes, são bem toleradas e, raramente, há necessidade de tratá-las. Os pacientes podem apresentar tontura, cefaleia, mal-estar, febre, mialgia e hematúria, esta, diferentemente das outras reações, tem um período de duração mais longo em geral de (7 a 14) dias.

A hipotensão postural, que raramente é observada, pode ocorrer em portadores de mais de 1000 microfilárias/ml de sangue. Apesar de se poder evitar as reações, usando concomitantemente corticosteroides, tem-se, como consequência importante, um comprometimento do efeito microfilaricida da dietilcarbamazina.

É importante ressaltar que não se pode prever quais os indivíduos que irão ou não apresentar tais reações, mas, uma vez existindo, elas serão tanto mais severas quanto maior for a densidade da microfilaremia.

A reação adversa localizada ocorre em cerca de 45% dos indivíduos microfilarêmicos. É traduzida pela formação de nódulos ou enfartamento ganglionar, dependendo da possibilidade do verme adulto estar situado em vaso linfático ou em linfonodo, respectivamente. Os nódulos, normalmente, são duros, variam de tamanho e, na população masculina adulta, são observados, principalmente, em linfáticos intra-escrotais. A reação inflamatória que compõe a formação do granuloma filarial com essa localização tem a sua manifestação clínica expressa através de orquio-epidídimo-funiculite em conjunto ou isoladamente. Normalmente, não deixa sequelas. A hidrocele aguda, que pode ser vista eventualmente, na maioria das vezes, é transitória. As reações localizadas começam geralmente três a quatro dias após o tratamento, mas podem ocorrer, precocemente, dentro de 24 horas ou, mais tardiamente, depois de sete dias do início do uso do medicamento. A sintomatologia tem curta duração e, normalmente, desaparece espontaneamente. Entretanto, não existem, na literatura, estudos clínicos com longo tempo de seguimento individual em que o medicamento foi usado e os vermes adultos tenham sido mortos. Isso é importante para se estabelecer o potencial do medicamento em produzir formas crônicas da doença. A fase aguda desencadeada com o tratamento, algumas vezes, requer uso de medidas locais, como compressas frias e, eventualmente, de medicação sintomática, da mesma maneira que ocorre com a morte espontânea do verme. Como essas reações são, exclusivamente, verme adulto-dependentes, elas podem ocorrer nos indivíduos micro e amicrofilarêmicos que fazem uso da dietilcarbamazina.

Reações adversas diretas à dietilcarbamazina raramente são graves e em geral desaparecem em poucos dias apesar da manutenção do tratamento. As reações são especialmente graves nos pacientes altamente infectados com o *O. volvulus*, em geral menos graves nas infecções causadas por *B. malaya* ou *L. loa*, sendo leves na filariase bancroftiana, mas o fármaco algumas vezes induz hemorragias retinianas e encefalite grave nos pacientes altamente infectados com *L. loa*.

Nas infecções por *Loa loa* existe o risco de encefalite por tratamento com dietilcarbamazina e, por isso, o uso de ivermectina pode ser preferido.

Nos pacientes com oncocercose, em geral há uma reação típica (reação de Mazzotti) que ocorre poucas horas após a primeira dose oral e consiste em prurido intenso e exantemas cutâneos; aumento e sensibilidade dos linfonodos, algumas vezes um exantema papuloso fino, febre, taquicardia, artralgia e cefaleia. Tais sintomas persistem durante (3 a 7) dias e em seguida se tornam mais fracos, quando o paciente consegue tolerar doses relativamente mais elevadas. As complicações oculares incluem limite, ceratite pontilhada, uveíte e atrofia do epitélio do pigmento retiniano. Nos pacientes com filariase bancroftiana ou brugiana, podem ocorrer tumefações nodulares ao longo do trajeto dos linfáticos e há frequentemente uma linfadenite acompanhante. Essa reação também se torna mais leve em alguns dias. Quase todos os pacientes em tratamento apresentam leucocitose, inicialmente observada no segundo dia, alcançando seu pico no quarto ou quinto dia e em seguida reduzindo gradualmente em poucas semanas. Pode haver proteinúria reversível e eosinofilia, que já são frequentemente observadas nos pacientes com filariase, e que pode intensificar pelo tratamento com a dietilcarbamazina. As reações tardias às formas mais maduras de filárias mortas incluem linfangite, tumefação e abscessos linfoides na filariase bancroftiana e brugiana e pequenos vergões cutâneos na loíase.

Comum: mal-estar, sonolência, tontura, náusea, cefaleia, vômito, leucocitose, anorexia, proteinúria reversível.

Incomum: prurido, exantema cutâneo, cansaço, fraqueza, aumento e sensibilidade dos linfonodos, exantema papuloso fino, tumefação nodular, linfadenite, linfadenopatia, eosinofilia, linfangite, tumefação, abscesso linfoide, vergão cutâneo.

Raras ou muito raras: *Reação de Mazzotti*, febre, hemorragia retiniana, encefalite grave, encefalopatia, taquicardia, artralgia, hipotensão, ceratite pontilhada, uveíte, atrofia do epitélio do pigmento retiniano, queratite punctata, esplenomegalia, asma em pacientes asmáticos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se a dose de (8 a 10) mg/kg não for excedida, as reações tóxicas diretas a dietilcarbamazina raramente são graves e em geral desaparecem em poucos dias apesar da continuidade do tratamento. Não existem até o momento relatos de intoxicação com dietilcarbamazina nem de medidas a serem tomadas quando ingeridas altas doses deste medicamento de uma só vez, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento gástrico por lavagem ou indução do vômito.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0093

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
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	Ítem de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/02/2017	-----	10457-SIMILAR-Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	50 MG COM CT ENV AL POLIET X 500
12/12/2017	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2017	0289165174	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2017	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT ENV AL POLIET X 500
24/03/2021	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2017	2274707179	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2017	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG COM CT ENV AL POLIET X 500
16/11/2023	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	1136031213	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	50 MG COM CT ENV AL POLIET X 500
12/12/2025	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/11/2023	1270620231	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/11/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	50 MG COM CT ENV AL POLIET X 500
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
							III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	