

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



**FARMANGUINHOS**  
**RIFAMPICINA+ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+ETAMBUTOL**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FARMANGUINHOS**

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg**

**BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** (150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg) em embalagem com 15 blisters contendo 6 comprimidos revestidos cada.

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 10 ANOS)

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

rifampicina .....150 mg  
isoniazida .....75 mg  
pirazinamida .....400 mg  
cloridrato de etambutol .....275 mg  
excipientes\*q.s.p. ....1 comp rev

\*celulose microcristalina, crospovidona, amido pré-gelatinizado, ácido ascórbico, água purificada, gelatina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, opadry (álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, lecitina de soja e goma xantana).

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** é indicado para o tratamento de tuberculose pulmonar e extra pulmonar, na fase inicial intensiva do tratamento.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um grande estudo multinacional randomizado, de grupos paralelos, aberto e de não inferioridade foi conduzido em 11 locais na África, Ásia e América Latina entre 2003 e 2008 (Ensaio de Estudo C). Um total de 1585 adultos com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada confirmada por baciloscopia foram randomizados para receber o tratamento diário com 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e cloridrato de etambutol) dado em um comprimido de combinação de dose fixa (FDC) (n=798 pacientes) ou separadamente (n= 787), na fase intensiva de 8 semanas de tratamento. O resultado favorável do tratamento foi definido como cultura com o resultado negativo 18 meses após a randomização e não tendo sido já classificado como desfavorável. A não inferioridade era dependente de resultados consistentes de uma análise por protocolo e por intenção de tratar modificada, com 2 modelos diferentes para o último, classificando todas as alterações do tratamento ou a recusa em continuar o tratamento (por exemplo, insuficiência/recidiva bacteriológica, eventos adversos, inadimplência, resistência a fármacos) como desfavorável (modelo 1) e classificando as alterações de tratamento por outros motivos que não sejam resultados terapêuticos em função do seu resultado bacteriológico de 18 meses, caso disponível (modelo 2 *post hoc*). A margem pré-especificada de não inferioridade foi de 4 %. Na análise por protocolo, 555 dos 591 pacientes (93,9%) apresentaram um resultado favorável no grupo FDC contra 548 de 579 (94,6%) no grupo de fármacos separados (diferença de riscos, - 0,7% [intervalo de confiança {CI} 90%, - 3,0% a 1,5 %]). Na análise de modelo 1, 570 dos 684 pacientes (83,3%) apresentaram um resultado favorável no grupo FDC contra 563 de 664 (84,8%) no grupo de medicamentos separados (diferença de riscos, - 1,5% [CI 90%, - 4,7% a 1,8%]). Na análise de modelo 2 *post-hoc*, 591 dos 658 pacientes (89,8%) no grupo FDC e 589 de 647 (91,0%) no grupo de fármacos separados teve um resultado favorável (diferença de riscos, - 1,2% [CI 90%, - 3,9% a 1,5%]). Eventos adversos relacionados aos medicamentos do ensaio foram distribuídos de forma similar entre os grupos de tratamento. O Estudo C concluiu que, comparado a um regime de medicamentos administrados separadamente, um regime FDC de 4 fármacos para tratamento da tuberculose satisfaz os critérios pré-específicos de não inferioridade em 2 de 3 análises. Embora os resultados não demonstrem plena não inferioridade dos FDCs em comparação com fármacos únicos dados separadamente, utilizando a definição estrita aplicada neste ensaio, o uso

de FDCs foi considerado preferível devido às potenciais vantagens associadas à administração de FDCs comparado com fórmulas de fármacos separados.

O uso de comprimidos em combinações de dose fixa (FDCs) contra a tuberculose é recomendado pela OMS e pela União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD) como uma etapa adicional para garantir o correto tratamento da tuberculose. Os quatro fármacos FDC rifampicina/isoniazida/pirazinamida/cloridrato de etambutol, respectivamente, 150mg/ 75mg/ 400mg/ 275mg, estão incluídas na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS. As diretrizes para o tratamento farmacológico da tuberculose, introduzido no Brasil pelo Ministério da Saúde em 2009 (e confirmados em 2011), recomendam para todos os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, bem como para todos os casos de reincidência e retratamento devido a abandono, o uso de uma combinação de dose fixa em comprimido único de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante dois meses e, na segunda fase, uma combinação de isoniazida e rifampicina por mais quatro meses.

### Referências utilizadas nos estudos acima:

- Tratamento de tuberculose: diretrizes 4.<sup>a</sup> edição, OMS, disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)
- Orientação Rápida, Tratamento da Tuberculose em Crianças, 2010, disponível no site: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf)
- As instruções de dosagem da OMS para o uso de medicamentos TB da combinação de dose fixa atualmente disponível para crianças. 2009. Disponível em: [http://www.who.int/tb/challenges/interim\\_paediatric\\_fdc\\_dosing\\_instructions\\_sept09.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/interim_paediatric_fdc_dosing_instructions_sept09.pdf)
- BjørnBlomberg, Sergio Spinaci, Bernard Fourie E Richard Laing. A lógica para recomendar os comprimidos de doses fixas combinadas para tratamento de tuberculose. Boletim da Organização Mundial de Saúde, 2001, 79: 61-68.
- Lista Modelo da OMS de Medicamentos Essenciais, 18<sup>a</sup> Lista. [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th\\_EML\\_Final\\_web\\_8Jul13.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf)
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG DalcinPde T, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.
- Lienhardt C1, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, Kim SJ, Jindani UM, Enarson DA, Nunn AJ; Grupo de Ensaio Estudo C. Eficácia e segurança de um regime de combinação de dose fixa de 4-drogas em comparação com drogas separadas para o tratamento de tuberculose pulmonar: o ensaio randomizado e controlado do estudo C. JAMA. 2011, 13;305(14):1415-23.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de Ação

**Rifampicina:** a rifampicina inibe a atividade RNA polimerase DNA dependente em organismos sensíveis a *Mycobacterium tuberculosis*. Especificamente, ela interage com a RNA polimerase bacteriana, mas não inibe a enzima de mamíferos.

**Isoniazida:** a isoniazida inibe a biossíntese dos ácidos micólicos, que são os principais componentes da parede celular da *Mycobacterium tuberculosis*.

**Pirazinamida:** o exato mecanismo de ação pelo qual a pirazinamida inibe o crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* é desconhecido. A pirazinamida é tuberculostática em pH ácido e mostra-se eficaz contra microrganismos intracelulares em macrófagos.

**Etambutol:** o etambutol difunde-se no crescimento ativo de células da *Mycobacterium sp.*, como os bacilos da tuberculose. O etambutol parece inibir a síntese de um ou mais dos seus metabólitos, causando assim o comprometimento do metabolismo celular, a detenção de multiplicação e morte celular.

#### Atividade Antibacteriana

**Rifampicina:** a *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus* indol negativo e indol positivo, *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase negativa, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella sp.*, *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* e *M. avium*.

**Isoniazida:** ela exerce ação bactericida contra a *M. tuberculosis* em concentrações de 0,05-2,0 mg/L. Outras micobactérias são geralmente resistentes, embora algumas cepas de *M. kansasii* sejam sensíveis.

**Pirazinamida:** sua atividade contra *M. tuberculosis* é altamente dependente do pH. É quase inativa em pH neutro; em pH 5,5 o MIC é 16-32 mg/L. Outras micobactérias são resistentes. Sua ação, que depende da conversão intracelular para ácido pirazinóico é bactericida para *M. tuberculosis*, mas evidentemente não para outras micobactérias.

**Etambutol:** *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. ulcerans* (algumas cepas) e *M. marinum* (algumas cepas).

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Farmacocinética e Metabolismo:

**Rifampicina:** a administração oral de rifampicina produz um pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas. A meia-vida da rifampicina varia entre 1,5 a 5 horas e é aumentada na presença de disfunção hepática, que pode ser reduzida em pacientes que receberam isoniazida simultaneamente que são inativadores lentos deste fármaco. Até 30% de uma dose de rifampicina é excretada na urina; menos da metade do mesmo pode ser antibiótico inalterado. O ajuste de dose não é necessário em pacientes com função renal comprometida.

**Isoniazida:** o pico das concentrações plasmáticas de 3 a 5 mcg/mL se desenvolve 1 a 2 horas após a ingestão oral de doses normais. De 75 a 95% de uma dose de isoniazida é excretada na urina dentro de 24 horas como metabólitos. Os principais produtos excretados pelo homem são o resultado da acetilação enzimática (acetilisoniazida) e da hidrólise enzimática (ácido nicotínico). A taxa de acetilação altera consideravelmente as concentrações do fármaco, que são alcançadas no plasma e em sua meia-vida em circulação. A meia-vida do fármaco pode ser prolongada na presença de insuficiência hepática.

**Pirazinamida:** a pirazinamida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge o pico das concentrações plasmáticas dentro de 2 horas. As concentrações plasmáticas geralmente variam de 30 a 50 mcg/mL, com doses de 20 a 25 mg/kg. É amplamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais, incluindo o fígado, os pulmões e o líquido cefalorraquidiano. Está associado em aproximadamente 10% a proteínas plasmáticas. A meia-vida plasmática da pirazinamida é de 9 a 10 horas em pacientes com função renal e função hepática normais. A meia-vida do fármaco pode ser prolongada em pacientes com disfunções renal ou hepática. Dentro de 24 horas, cerca de 70% de uma dose oral de pirazinamida é excretada pela urina, principalmente por filtração glomerular. Cerca de 4% a 14% da dose é excretada como fármaco inalterado; o restante é excretado como metabólitos.

**Etambutol:** após a administração oral, 75% a 80% do etambutol é absorvido pelo trato gastrointestinal. Uma dose única de 15 mg/kg produz uma concentração plasmática de cerca de 5 mcg/mL em 2 a 4 horas. O fármaco possui uma meia-vida de 3 a 4 horas. Dentro de 24 horas, dois terços de uma dose de etambutol ingerida são excretados

inalterados pela urina; até 15% são excretados sob a forma de dois metabólitos, um aldeído e um ácido dicarboxílico derivado. O clearance renal de etambutol é de aproximadamente 7 mL/min/kg, e o fármaco é excretado por secreção tubular, além de filtração glomerular. Após a administração da dose única de 1 comprimido dos comprimidos (fármaco de teste) de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg em voluntários sadios, utilizado para comparar a biodisponibilidade deste produto com os fármacos de referência individual, o valor médio ( $\pm$ DP)  $C_{\text{máx}}$  para etambutol foi de 2979,5 ng/mL ( $\pm$  1202 ng/mL), e o valor correspondente de  $AUC_{0-t}$  foi de 15161, 8 ng/mL/hora ( $\pm$  4036,5 ng/mL/hora). Isto foi comparável ao  $C_{\text{máx}}$  (2813,4  $\pm$  1133,2 ng/mL), e  $AUC_{0-t}$  (14892,5  $\pm$  3960,3 ng/mL/hora), da formulação de etambutol de referência com testes resultantes contra a relação do fármaco de referência para  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{0-t}$  sendo 104,45% e 100,97% respectivamente.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Rifampicina:** a rifampicina é contraindicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer uma das rifampicinas.

**Isoniazida:** lesão hepática anterior associada à isoniazida; reações adversas graves à isoniazida, como febre, calafrios e artrite; doença hepática aguda de qualquer etiologia, histórico de reação de hipersensibilidade à isoniazida, incluindo hepatite medicamentosa.

**Pirazinamida:** a pirazinamida é contraindicada em pacientes que são conhecidos por serem hipersensíveis à pirazinamida. Os pacientes devem ter um valor basal de ácido úrico sérico e determinações de função hepática. Os pacientes com doença hepática pré-existente ou aqueles pacientes com risco aumentado de hepatites relacionado ao uso de drogas (ex: alcoólatras) devem ser acompanhados de perto.

Por conter pirazinamida, rifampicina, isoniazida e cloridrato de etambutol, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não deve ser reiniciado se houver sinais de dano hepatocelular ou hiperuricemia acompanhada de artrite gotosa aguda. Caso ocorra uma hiperuricemia acompanhada por artrite gotosa aguda sem disfunção hepática, o paciente deve ser transferido para um esquema que não contenha pirazinamida.

**Etambutol:** o etambutol é contraindicado em pacientes que são conhecidos por serem hipersensíveis a este fármaco. É também contraindicado para pacientes com neurite óptica conhecida, salvo julgamento clínico determinando que ele possa ser usado.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Orientações gerais

Orientar o paciente a manter ambientes de moradia e de trabalho sempre bem ventilados e, se possível, com luz solar. Levar o braço ou lenço a boca e ao nariz quando tossir e espirrar.

Ressaltar que o tratamento deve ser realizado durante todo o tempo definido, para garantir a eficácia do tratamento e evitar o aparecimento de tuberculose resistente.

##### Rifampicina

A rifampicina não é recomendada para terapia intermitente; o paciente deve ser alertado sobre a interrupção intencional ou acidental do esquema de dosagem diária já que foram relatadas reações raras de hipersensibilidade renal quando a terapia foi retomada em tais casos.

Vem sendo observado que a rifampicina aumenta os requisitos para fármacos anticoagulantes do tipo cumarina. A causa do fenômeno é desconhecida. Em pacientes recebendo anticoagulantes e rifampicina simultaneamente, é recomendável que o tempo de protrombina seja realizado diariamente ou tão frequentemente quanto necessário para estabelecer e manter a necessária dose de anticoagulante.

Urina, fezes, saliva, muco, suor e lágrimas podem ser de cor vermelha-alaranjada pela rifampicina e seus metabólitos. Lentes de contato gelatinosas podem ficar permanentemente manchadas. Os indivíduos a serem tratados devem estar cientes destas possibilidades. Foi relatado que a confiabilidade dos anticoncepcionais orais



pode ser afetada em alguns pacientes sendo tratados contra tuberculose com a rifampicina em combinação com pelo menos outro fármaco antituberculose. Em tais casos, considerar medidas contraceptivas alternativas pode se tornar necessário.

Também foi relatado que a rifampicina, dada em combinação com outros fármacos antituberculose, pode diminuir a atividade farmacológica de metasona, hipoglicemiantes orais, digitoxina, quinidina, disopiramida, dapsona e corticosteroides. Nestes casos, é recomendado o ajuste da dosagem destes fármacos.

Os níveis terapêuticos de rifampicina mostraram-se inibidores de ensaios microbiológicos padrão para soro folato e vitamina B12. Os métodos alternativos devem ser considerados ao determinar as concentrações de folato e vitamina B12 na presença da rifampicina.

Já que foi relatado que a rifampicina atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical e no leite materno, os recém-nascidos de mães tratadas com rifampicina devem ser cuidadosamente observados para verificar se há qualquer evidência de efeitos adversos.

### **Isoniazida**

Todos os medicamentos devem ser interrompidos e deve ser feita uma avaliação do paciente ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade.

O uso de isoniazida deve ser cuidadosamente monitorado no seguinte:

- 1) Pacientes que estejam recebendo fenitoína (difenilidantoína) simultaneamente. A isoniazida pode reduzir a excreção de fenitoína ou pode aumentar seus efeitos. Para evitar a intoxicação por fenitoína, deve ser feita a regulação adequada da dose anticonvulsivante.
- 2) Usuários diários de álcool. A ingestão diária de álcool pode estar associada a uma maior incidência de hepatite por isoniazida.
- 3) Paciente com doença hepática crônica ou grave disfunção renal. Durante o tratamento com isoniazida, é recomendado o exame periódico de oftalmoscopia na ocorrência dos sintomas visuais.

### **Pirazinamida**

A pirazinamida inibe a excreção renal de uratos, resultando muitas vezes em hiperuricemia que geralmente é assintomática.

A pirazinamida também provoca a hiperuricemia, que é acompanhada por artrite gotosa aguda.

### **Etambutol**

Os efeitos no feto das combinações do etambutol com outros tuberculostáticos não são conhecidos. Enquanto a administração deste fármaco em pacientes humanas grávidas não produziu qualquer efeito perceptível sobre o feto, o possível potencial teratogênico em mulheres capazes de ter filhos deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos benefícios da terapia. Há relatos publicados de cinco mulheres que receberam o fármaco durante a gravidez sem aparentes efeitos adversos sobre o feto.

O etambutol não é recomendado para uso em pacientes que não conseguem reconhecer e relatar efeitos colaterais visuais ou alterações na visão (por exemplo: crianças, pacientes inconscientes). Os pacientes com perda da função renal precisam de dosagem reduzida conforme determinado pelos níveis séricos de etambutol, uma vez que a principal via de excreção deste fármaco é pelos rins.

Uma vez que este medicamento pode ter efeitos adversos na visão, o exame físico deve incluir oftalmoscopia, perimetria do dedo e teste de discriminação de cores. Em pacientes com defeitos visuais, tais como catarata, condições inflamatórias dos olhos recorrentes, neurite óptica e retinopatia diabética, a avaliação das alterações da acuidade visual é mais difícil, e deve-se tomar cuidado para certificar-se de que as variações na visão não são devido às condições de doença precedente. Em tais pacientes, é esperado e possível que haja deterioração uma vez que a avaliação das alterações visuais é difícil. Como com qualquer fármaco potente, a avaliação periódica das funções do sistema de órgãos, incluindo renal, hepática e hematopoiética, deve ser feita durante a terapia em longo prazo.

### **Gravidez e lactação Categoria de risco à gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Gravidez: nenhum evento adverso no feto foi relatado com o uso de isoniazida, etambutol ou pirazinamida. O uso de rifampicina no terceiro trimestre foi associado à hemorragia pós-parto na mãe e no bebê. **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** deve ser usado na gravidez apenas se os benefícios compensarem os riscos. Caso **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** seja usado nas últimas semanas da gravidez, a mãe e o recém-nascido devem receber vitamina K.

Aleitamento materno: a rifampicina, a isoniazida, a pirazinamida e o etambutol passam para o leite materno. No entanto, as concentrações no leite materno são tão baixas que a amamentação não pode ser confiável para a profilaxia adequada de tuberculose ou tratamento de lactentes. Nenhum efeito adverso foi relatado em bebês.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A rifampicina é um potente indutor do sistema enzimático do citocromo P450 hepático e intestinal, bem como da glucuronidação e do sistema de transporte glicoproteína P. A coadministração de rifampicina com fármacos que sofrem biotransformação através dessas vias metabólicas é susceptível de acelerar a eliminação destes fármacos. Os efeitos atingem seu máximo após cerca de 10 dias de tratamento com rifampicina, e gradualmente, voltam ao normal dentro de 2 semanas ou mais após a descontinuação. Isso deve ser levado em consideração quando houver tratamento em conjunto com outros fármacos. Para manter níveis sanguíneos terapêuticos ideais, as doses de fármacos metabolizados por essas enzimas podem precisar de ajuste ao iniciar ou parar o uso concomitante com **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol**.

A isoniazida inibe as isoenzimas do citocromo CYP2C19 e CYP3A4 in vitro. Assim, ele poderá aumentar a exposição aos fármacos eliminados principalmente através dessas vias. No entanto, estes efeitos são susceptíveis de ser compensados por indução enzimática hepática devido à rifampicina nos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg. Na medida em que tem sido investigado, o efeito líquido da rifampicina e isoniazida na depuração do fármaco será um aumento devido à rifampicina em vez de uma diminuição devido à isoniazida.

O uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos e neurotóxicos pode aumentar a hepatotoxicidade e neurotoxicidade da isoniazida, e deve ser evitado.

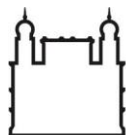
Com algumas exceções (veja abaixo), o etambutol e a pirazinamida são considerados muito menos susceptíveis de interagir farmacocineticamente com outros fármacos. O cotratamento utilizando pirazinamida com outros fármacos potencialmente hepatotóxicos deve ser evitado.

Devido principalmente à rifampicina, os comprimidos de **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida** podem interagir com um grande número de outros fármacos, principalmente por reduzir a exposição aos agentes coadministrados, reduzindo sua eficácia e aumentando o risco de falha terapêutica. Para um grande número de medicamentos importantes, não há dados disponíveis de interação com a rifampicina. No entanto, reduções clinicamente significativas na exposição ao fármaco podem ocorrer. Ao coprescrever qualquer fármaco juntamente com os comprimidos de **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida**, a possibilidade de uma interação fármaco-fármaco deve ser considerada. A seguinte lista de interações medicamentosas com os comprimidos de **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida** não é exaustiva, mas é uma seleção das interações de suposta importância. O âmbito de aplicação da tabela é em grande parte baseado na Lista Modelo de medicamentos essenciais da OMS.

### Outras interações

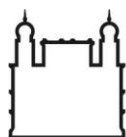
As interações entre os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e outros medicamentos são listadas abaixo (o aumento da exposição é mostrado como "↑", a diminuição da exposição como "↓", nenhuma mudança como "↔").

Fármacos por Área Terapêutica	Interação	Recomendações sobre a coadministração
<b>INFECÇÃO</b>		
Medicamentos antirretrovirais: análogos de nucleosídeos		

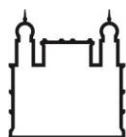


Zidovudina + Rifampicina	Zidovudina AUC ↓ 47%	O significado clínico da diminuição da exposição da zidovudina é desconhecido. As modificações da dose de zidovudina nesta situação não foram formalmente avaliadas.
Estavudina Didanosina Lamivudina Emtricitabina		Nenhuma interação esperada
Fumarato de disoproxil tenofovir disoproxil + Rifampicina	Tenofovir AUC ↓ 13%	Nenhum ajuste de dose necessário.
Abacavir + Rifampicina	Faltam dados empíricos, mas a rifampicina pode diminuir a exposição do abacavir através de indução de glicuronidação.	A eficácia do abacavir deve ser acompanhada de perto no cotratamento.
Medicamentos antirretrovirais: não análogos de nucleosídeo		
Efavirenz + Rifampicina	Efavirenz AUC ↓ 26%	Quando houver cotratamento com os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg, considere aumentar a dose de efavirenz em 800 mg diariamente.
Nevirapina + Rifampicina	Nevirapina AUC ↓ 58%	O uso concomitante dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e nevirapina não é recomendado porque não foram estabelecidas doses adequadas de nevirapina nem a segurança desta combinação.
Etravirina + Rifampicina	A rifampicina é susceptível de reduzir significativamente a exposição à etravirina.	O cotratamento dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e etravirina devem ser evitados.
Medicamentos antirretrovirais: inibidores de protease		
Fosamprenavir + Rifampicina Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir Lopinavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	A exposição do inibidor de protease será reduzida a nível subterapêutico devido à interação com a rifampicina. As tentativas de aumentar as doses ou aumentar a potencialização do ritonavir são mal-toleradas com uma taxa elevada de hepatotoxicidade.	Os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg não devem ser coadministrados com inibidores de protease do HIV.
Medicamentos antirretrovirais: outros		
Raltegravir + Rifampicina	Raltegravir AUC ↓ 40%	Evitar cotratamento. Se for considerado necessário, a dose de raltegravir deve ser aumentada para 800 mg duas vezes ao dia.
Maraviroc + Rifampicina	Maraviroc AUC ↓ 63%	Evitar cotratamento. Se for considerado necessário, a dose de maraviroc deve ser aumentada para 600 mg duas vezes ao dia.
Antifúngicos		

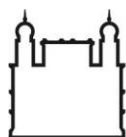




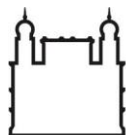
Cetoconazol + Rifampicina	Cetoconazol AUC ↓ 80%	A coadministração deve ser evitada. Se for considerada indispensável, um aumento da dose de cetoconazol pode ser necessário.
Fluconazol + Rifampicina	Fluconazol AUC ↓ 23%	Monitorar efeitos terapêuticos. Um aumento da dose de fluconazol pode ser necessário.
Itraconazol + Rifampicina	Itraconazol AUC ↓ > 64- 88%	A coadministração deve ser evitada.
Voriconazol + Rifampicina	Voriconazol AUC ↓ 96%	A coadministração é contraindicada. Se necessário, a rifabutina deve substituir a rifampicina.
<b>Agentes antibacterianos e tuberculostáticos</b>		
Clarithromicina + Rifampicina	Concentração de claritromicina sérica média ↓ 85 %. Níveis de claritromicina 14-OH inalterados.	A coadministração deve ser evitada.
Cloranfenicol + Rifampicina	Os relatos de casos indicam > 60- 80% de redução da exposição de cloranfenicol.	A coadministração deve ser evitada.
Ciprofloxacina + Rifampicina	Nenhuma interação significativa.	Nenhum ajuste de dose necessário.
Ofloxacina + Pirazinamida Levofloxacina	O cotratamento com pirazinamida e qualquer um desses fluoroquinolonas tem sido associado com níveis elevados de eventos adversos (ex: hepáticos, gastrointestinais, musculoesqueléticos), levando à interrupção da terapia.	O cotratamento dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e qualquer um destes agentes não é recomendado. No entanto, se for considerado necessário, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto à toxicidade.
Doxiciclina + Rifampicina	Doxiciclina AUC ↓ 50- 60%	Caso o cotratamento seja considerado necessário, a dose de doxiciclina deve ser duplicada.
Metronidazol + Rifampicina	Metronidazol intravenoso AUC ↓ 33%	A relevância clínica da interação é desconhecida. Nenhum ajuste de dose é recomendado. Monitorar eficácia.
Sulfametoxazol + Rifampicina	Sulfametoxazol AUC ↓ 23%	A interação provavelmente não é clinicamente significativa. Monitorar eficácia.
Trimetoprima + Rifampicina	Trimetoprima AUC ↓ 47%	Monitorar eficácia. Um aumento da dose de trimetoprima pode ser necessário.
Etionamida + Rifampicina		A rifampicina e a etionamida não devem ser coadministradas devido a um risco aumentado de hepatotoxicidade.
<b>Medicamentos Antimaláricos</b>		
Cloroquina + Rifampicina	Os dados empíricos não estão disponíveis. Uma vez que a cloroquina sofre metabolismo hepático polimórfico, níveis inferiores acontecem	Evitar coadministração.



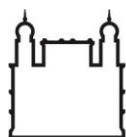
	provavelmente durante a coterapia com rifampicina.	
Atovaquona + Rifampicina	Atovaquona AUC ↓ 50% Rifampicina AUC ↑ 30%	Evitar coadministração.
Mefloquina + Rifampicina	Mefloquina AUC ↓ 68%	Evitar coadministração.
Amodiaquina + Rifampicina	Os dados empíricos não estão disponíveis. Uma vez que a amodiaquina sofre metabolismo hepático, é provável que a depuração seja aumentada quando for feito o cotratamento com rifampicina.	Evitar coadministração.
Quinina + Rifampicina	Quinina AUC ↓ ≈ 80 %. Isto tem sido associado a taxas significativamente maiores de recrudescimento.	A coadministração deve ser evitada. Caso a coadministração seja considerada necessária, um aumento da dose de quinina deve ser considerado.
Lumefantrina + Rifampicina	Os dados empíricos não estão disponíveis. Uma vez que a lumefantrina é metabolizada pelo CYP3A, níveis mais baixos são esperados no cotratamento com rifampicina.	Evitar coadministração.
Artemisinina e derivados + Rifampicina	Os dados empíricos não estão disponíveis. Durante cotratamento com rifampicina, níveis mais baixos de artemisinina e seus derivados podem ser esperados.	Evitar coadministração.
<b>FÁRMACOS ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS</b>		
Morfina + Rifampicina	Morfina oral AUC ↓ 30%	O cotratamento deve ser evitado. Se necessário, monitorar efeitos clínicos e aumentar dose se houver necessidade.
Codeína + Rifampicina	Os níveis plasmáticos de morfina, a fração ativa da codeína, são susceptíveis de ser substancialmente reduzidos.	Monitorar o efeito clínico e aumentar a dose de codeína caso necessário.
Metadona + Rifampicina	Metadona AUC ↓ 33- 66%	Monitorar quanto a possíveis efeitos da suspensão, e aumentar a dose de metadona, conforme apropriado.
Paracetamol + Rifampicina	A rifampicina pode aumentar a glucuronidação do paracetamol e diminuir seus efeitos. A coadministração pode aumentar o risco de	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e paracetamol deve ser evitada.



	hepatotoxicidade, mas os dados são inconclusivos.	
Paracetamol + Isoniazida		O uso concomitante com isoniazida pode aumentar hepatotoxicidade.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina + Rifampicina	É esperado que a rifampicina diminua a concentração sérica de carbamazepina.	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e carbamazepina deve ser evitada.
Carbamazepina + isoniazida		O risco de hepatotoxicidade com isoniazida parece ser maior no cotratamento com carbamazepina.
Fenobarbital + Rifampicina	O fenobarbital e a rifampicina são fortes indutores enzimáticos hepáticos, e cada fármaco pode reduzir as concentrações plasmáticas do outro.	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e fenobarbital deve ser realizada com cautela, incluindo a monitorização dos efeitos clínicos e, se possível, as concentrações no plasma do fármaco.
Fenobarbital + Isoniazida		O cotratamento com fenobarbital e isoniazida pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.
Fenitoína + Rifampicina	Fenitoína intravenosa AUC ↓ 42%	O cotratamento com comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e fenitoína deve ser evitado.
Fenitoína + Isoniazida		O cotratamento com fenitoína e isoniazida pode resultar em um risco aumentado de hepatotoxicidade.
Ácido valproico + Rifampicina	Embora faltem estudos de interação, o ácido valproico é eliminado por metabolismo hepático, inclusive glucuronidação. A redução nos níveis plasmáticos de ácido valproico é provável com uso concomitante.	O cotratamento deve ser evitado. Se necessário, a eficácia terapêutica e, caso possível, as concentrações plasmáticas de ácido valproico devem ser cuidadosamente monitoradas.
Lamotrigina + Rifampicina	Lamotrigina AUC ↓ 45%	O cotratamento deve ser evitado. Se for considerado necessário, aumentar a dose de lamotrigina conforme apropriado.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina + Rifampicina	Diversos estudos e relatos de casos têm mostrado um aumento considerável na depuração da ciclosporina quando coadministrado com rifampicina.	A coadministração deve ser evitada. Caso seja considerado necessário, as concentrações no plasma do fármaco ciclosporina devem ser monitoradas e as doses adaptadas em conformidade (3-5 vezes de aumento da dose de ciclosporina foram necessários).

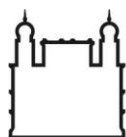


Tacrolimo + Rifampicina	Tacrolimo intravenoso AUC ↓ 35 %; 70% oral ↓	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg e tacrolimo deve ser evitada. Se considerar necessário, a concentração no plasma do fármaco tacrolimo deve ser monitorada e a dose aumentada de modo adequado.
<b>MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>		
Varfarina + Rifampicina + Isoniazida	Varfarina AUC ↓ 85%. Uma maior resposta anticoagulante foi relatada para a varfarina quando coadministrada com isoniazida.	A coadministração deve ser evitada.
Atenolol + Rifampicina	Atenolol AUC ↓ 19%	Nenhum ajuste de dose necessário.
Verapamil + Rifampicina	S-verapamil oral CL/F ↑ 32 vezes. Com S-verapamil intravenoso, O CL ↑ 1.3 -vezes	Os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg não devem ser coadministrados com verapamil por via oral. Se o verapamil for administrado por via intravenosa, o efeito terapêutico deve ser cuidadosamente monitorado e o ajuste da dose pode ser necessário.
Digoxina + Rifampicina	Digoxina oral AUC ↓ 30%	Ao coadministrar os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg com digoxina, a eficácia clínica e a concentração plasmática da digoxina devem ser monitoradas. Um aumento da dose pode ser necessário.
Lidocaína + Rifampicina	Lidocaína intravenosa CL ↑ 15%	Nenhum ajuste de dose necessário.
Amlodipina + Rifampicina	A amlodipina, assim como outros bloqueadores dos canais de cálcio, é metabolizada pela CYP3A. É esperada menor exposição em cotratamento com a rifampicina.	Monitorar eficácia.
Enalapril + Rifampicina	Nenhuma interação esperada.	Nenhum ajuste de dose necessário.
Sinvastatina + Rifampicina	Sinvastatina AUC ↓ 87% Ácido Sinvastatina AUC ↓ 93%	A coadministração não é recomendada.
<b>MEDICAMENTOS GASTROINTESTINAIS</b>		
Ranitidina + Rifampicina	Ranitidina AUC ↓ 52%	Monitorar a eficácia da ranitidina e aumentar a dose, caso necessário.



Antiácidos + Etambutol + Isoniazida + Rifampicina	Os antiácidos podem reduzir a biodisponibilidade de rifampicina em até um terço. O hidróxido de alumínio prejudica a absorção de etambutol e isoniazida.	A importância clínica disto é desconhecida. Os fármacos supressores de ácido ou antiácidos que não contêm hidróxido de alumínio devem ser utilizados caso o cotratamento com os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg seja necessário. Os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg devem ser tomados pelo menos 1 hora antes dos antiácidos
<b>MEDICAMENTOS PSICOTERAPÊUTICOS</b>		
Diazepam + Rifampicina	Diazepam AUC ↓ > 70%	O cotratamento não é recomendado. Caso necessário, as doses de diazepam podem ser aumentadas se houver necessidade.
Clorpromazina + Rifampicina + Isoniazida	A rifampicina pode reduzir a exposição de clorpromazina. Além disso, a clorpromazina pode prejudicar o metabolismo da isoniazida.	A coadministração deve ser evitada. Se for considerado necessário, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade da isoniazida.
Haloperidol + Rifampicina	A depuração do haloperidol é consideravelmente aumentada pela rifampicina.	Caso o cotratamento com o haloperidol seja considerado necessário, monitorar a eficácia clínica do haloperidol. Um aumento da dose pode ser necessário.
Amitriptilina + Rifampicina	Os relatos de casos (sustentados por considerações teóricas) sugerem que a rifampicina aumenta consideravelmente a depuração de amitriptilina.	O cotratamento deve ser evitado. Se necessário, monitorar eficácia e, se possível, as concentrações plasmáticas da amitriptilina.
<b>HORMÔNIOS, OUTROS MEDICAMENTOS ENDÓCRINOS E ANTICONCEPCIONAIS</b>		
A prednisolona e outros corticosteróides administrados sistemicamente + Rifampicina	Prednisolona AUC ↓ 66%. A exposição da prednisolona é susceptível de ser substancialmente diminuída quando há cotratamento com rifampicina. O mesmo aplica-se igualmente a outros corticosteróides.	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg com corticosteróides deve ser evitada. Caso necessário, o estado clínico do paciente deve ser cuidadosamente monitorado e as doses de corticosteróide ajustadas conforme a necessidade.
Glibenclamida + Rifampicina	Glibenclamida AUC ↓ 34%	Monitorar rigorosamente a concentração de glicose no sangue. Um aumento da dose de glibenclamida pode ser necessário.
Insulina		Nenhuma interação esperada.
Levotiroxina + Rifampicina	Os relatos de casos indicam que a rifampicina pode diminuir o efeito da levotiroxina.	Os níveis da tirotrófina (hormônio estimulador da tireóide, TSH) devem ser monitorados.
Etinilestradiol + Rifampicina	Etinilestradiol AUC ↓ 66%	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg pode estar associada a um menor efeito contraceptivo. Uma barreira ou





		outros métodos não hormonais de contracepção devem ser utilizados.
Noretisterona + Rifampicina	Noretisterona AUC ↓ 51%	A coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg pode estar associada a um menor efeito contraceptivo. Uma barreira ou outros métodos não hormonais de contracepção devem ser utilizados.
<b>OUTROS</b>		
Praziquantel + Rifampicina	Praziquantel AUC ↓ 80- 99%	O cotratamento com rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg deve ser evitado.
Dissulfiram + Isoniazida + Etambutol	O uso concomitante de dissulfiram e isoniazida pode aumentar a incidência de efeitos colaterais no sistema nervoso central e o uso concomitante com etambutol pode aumentar o risco de toxicidade ocular.	A redução da dose ou descontinuação do dissulfiram pode ser necessária durante o tratamento com os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg.
Enflurano + Isoniazida	A isoniazida pode aumentar a formação de metabólito de enflurano do fluoreto inorgânico potencialmente nefrotóxico.	Evitar a coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg com o enflurano.
Probenecida + pirazinamida	Há uma complexa interação farmacocinética e farmacodinâmica em duas vias entre a pirazinamida e a probenecida.	A dose apropriada de probenecida no cotratamento não foi estabelecida. Portanto, o uso concomitante com os comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg deve ser evitado.
Alopurinol + Pirazinamida	Ácido pirazinoico metabólito principal (ativo) da pirazinamida AUC ↑ 70%. Uma vez que o ácido pirazinoico inibe a eliminação de urato, o alopurinol não é efetivo no tratamento de hiperuricemia associado à pirazinamida.	Evitar a coadministração dos comprimidos de rifampicina 150 mg/isoniazida 75 mg/pirazinamida 400 mg/cloridrato de etambutol 275 mg com alopurinol.

### Interações com alimentos e bebidas

**Álcool:** o uso concomitante com álcool diário pode aumentar a incidência de hepatotoxicidade induzida pela isoniazida. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de hepatotoxicidade e devem ser firmemente aconselhados a restringir a ingestão de bebidas alcoólicas.

**Queijos e peixes** (alimentos ricos em histamina e tiramina): a isoniazida pode inibir a monoamina oxidase e a diamina oxidase, por conseguinte, interferindo no metabolismo de histamina e tiramina. Isso pode resultar em

vermelhidão ou prurido da pele, sensação de calor, batimentos cardíacos rápidos ou acelerados, sudorese intensa, calafrios ou sensação de umidade, cefaleia e atordoamento.

### Interações com testes laboratoriais

A isoniazida pode causar uma falsa resposta positiva nos testes de glicose e sulfato de cobre; testes enzimáticos de glicose não são afetados. A pirazinamida pode interferir nos testes de determinação de cetonas urinárias que utilizam o método de nitroprussiato de sódio. A rifampicina pode interferir com métodos microbiológicos, métodos de medição da concentração de ácido fólico e cianocobalamina (vitamina B12) no plasma por competir com BSP e bilirrubina. O teste de BSP realizado pela manhã antes de tomar a rifampicina evita a reação falso-positiva.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

**Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** tem validade 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.**

**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 poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### Características físicas

Comprimido revestido de cor marrom, sulcado (com fenda) de um dos lados e com o outro lado liso.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** devem ser ministrados em dose única diária. A dose depende do peso corporal. A dose básica é a seguinte:

Peso corporal do paciente	Dose única diária	Duração para esquema básico
20 – 35 kg	2 comprimidos ao dia	2 meses
36 – 50 kg	3 comprimidos ao dia	
Acima de 50 kg	4 comprimidos ao dia	

A fim de assegurar a cura do paciente e evitar o desenvolvimento de resistência aos fármacos é importante ressaltar a necessidade de uso por todo o tempo definido para a fase intensiva (2 meses para o esquema básico). Também é importante destacar a necessidade de continuação com a fase de manutenção (4 meses para o esquema básico) com os medicamentos isoniazida e rifampicina.

**Dose para crianças:** para crianças com peso entre 20 – 30 kg, a dose diária é de 2 comprimidos em dose única. Os comprimidos devem ser utilizados apenas por crianças que possam engolir comprimidos sólidos.

**Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** não deve ser usado em regimes de tratamento intermitentes. Os comprimidos devem ser tomados de estômago vazio (pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição). A biodisponibilidade pode ser reduzida se for tomado com alimentos, por exemplo, para melhorar a tolerância gastrointestinal. Se um dos princípios ativos deste medicamento (rifampicina,

isoniazida, pirazinamida e etambutol) precisar ser descontinuado ou se a dose precisar ser reduzida, os ativos devem ser utilizados em apresentações separadas.

### **Comprometimento renal**

Uma vez que o ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com comprometimento renal (depuração de creatinina  $\leq 50$  mL/minuto), é recomendável que apresentações separadas de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol sejam administradas.

### **Comprometimento hepático**

Dados limitados indicam que a farmacocinética de isoniazida e rifampicina é alterada em pacientes com comprometimento hepático. Portanto, os pacientes com comprometimento hepático devem ser rigorosamente observados quanto a sinais de toxicidade. **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** não deve ser usado em pacientes com doença hepática aguda.

### **Crianças, adolescentes e pacientes com peso inferior a 20 kg**

**Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** não é um medicamento adequado para pacientes com peso corporal abaixo de 20 kg, uma vez que os ajustes necessários de dose não podem ser feitos.

### **Gestantes**

O esquema com **Farmanguinhos rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de piridoxina (vitamina B6) durante a gestação pelo risco de toxicidade neurológica no recém-nascido.

### **Idosos**

Nenhum regime de dosagem especial é necessário, mas insuficiência renal ou hepática deve ser levada em consideração. A suplementação de piridoxina (vitamina B6) pode ser útil.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os eventos adversos preocupantes com a rifampicina são a hepatotoxicidade, particularmente as reações colestatas, e reações cutâneas. A rifampicina pode provocar hiperbilirrubinemia subclínica, conjugada ou icterícia sem dano hepatocelular, mas ocasionalmente provoca danos hepatocelulares. Ela também pode potencializar a hepatotoxicidade dos outros medicamentos antituberculose.

Os eventos adversos preocupantes com a isoniazida são efeitos neurotóxicos periféricos e centrais, e hepatotoxicidade. A hepatite grave, e às vezes fatal, associada à terapia com isoniazida foi relatada. A maioria dos casos ocorreu dentro dos três primeiros meses de terapia, mas a hepatotoxicidade também pode se desenvolver após um tratamento mais longo.

Os eventos adversos preocupantes da pirazinamida são os danos hepáticos, variando desde aumentos assintomáticos de transaminases séricas a disfunções hepáticas sintomáticas e, em raros casos, insuficiência hepática fatal.

O evento adverso preocupante do etambutol é a neurite retrobulbar com diminuição da acuidade visual. A frequência depende da dose e da duração da terapia. Ela foi relatada em até 3% dos pacientes recebendo etambutol 20 mg/kg diariamente. Os sinais típicos iniciais incluem o comprometimento da visão das cores (daltonismo vermelho-verde) e constrição do campo visual (escotoma central ou periférico). Estas alterações são geralmente reversíveis ao suspender o tratamento. Para evitar atrofia óptica irreversível, a acuidade visual deve ser monitorada regularmente e o etambutol deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram distúrbios visuais.

Os eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento estão listados abaixo por sistema corporal, classe de órgão e frequência. Eles não são baseados adequadamente nos ensaios clínicos controlados aleatórios, mas em dados publicados, gerados principalmente durante o uso após aprovação. Portanto, muitas vezes a frequência não pode ser dada. As frequências são definidas como: muito comum ( $>1/10$ ), comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), incomum

(>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000 e <1/1.000), muito rara (< 1/10.000), e "não conhecida" (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comum: neuropatia periférica, geralmente precedida por parestesia dos pés e das mãos. A frequência depende da dose e das condições predisponentes, tais como desnutrição, alcoolismo ou diabetes. Ela tem sido relatada em 3,5 a 17% dos pacientes tratados com isoniazida. A administração concomitante de piridoxina reduz enormemente este risco.

Incomum: dor de cabeça, letargia, ataxia, dificuldade de concentração, tonturas, crises convulsivas, encefalopatia tóxica.

Frequência não conhecida: tremor, vertigem, hiperreflexia, insônia.

### **Transtornos psiquiátricos**

Incomum: comprometimento da memória, psicose tóxica.

Raro: hiperatividade, euforia.

Frequência não conhecida: confusão, desorientação, alucinação.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Comum: diarreia, dor abdominal, náusea, anorexia, vômitos.

Raro: gastrite erosiva, colite pseudomembranosa.

Muito raro: pancreatite.

Frequência não conhecida: gosto metálico, boca seca, flatulência, constipação.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Muito comum: elevação transitória das transaminases séricas.

Incomum: elevados níveis séricos de bilirrubinas e fosfatase alcalina, hepatite, distúrbios renais e urinários.

Raro: insuficiência renal aguda, nefrite intersticial.

Frequência não conhecida: retenção urinária.

### **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Muito comum: hiperuricemia, especialmente em pacientes com gota.

Muito raro: porfiria agravada.

Frequência não conhecida: hiperglicemia, acidose metabólica, pelagra.

### **Distúrbios Gerais**

Muito comum: rubor

Comum: descoloração avermelhada dos fluidos e secreções corporais, tais como urina, escarro, lágrimas, saliva e suor.

Frequência não conhecida: reações alérgicas com manifestações cutâneas, prurido, febre, anafilaxia, pneumonite alérgica, vasculite, linfadenopatia, síndrome reumática, síndrome lúpus-símile, hipotensão, choque.

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Frequência não conhecida: anemia (hemolítica, sideroblástica ou aplástica), trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, agranulocitose, coagulação sanguínea afetada.

### **Distúrbios torácicos, respiratórios e mediastinos**

Frequência não conhecida: pneumonite, dispneia.

### **Distúrbios musculoesqueléticos e da pele**

Muito comum: artralgia.

Frequência não conhecida: podagra, distúrbios da pele e do tecido subcutâneo.

Comum: eritema, exantema, prurido com ou sem exantema, urticária.

Raro: fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, reações penfigóides, púrpura.

Frequência não conhecida: Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson.

#### **Distúrbios oculares**

Comum: vermelhidão ocular, descoloração permanente de lentes de contato gelatinosas, distúrbios visuais devido à neurite óptica (neurite retrobulbar).

Raro: conjuntivite exsudativa.

#### **Sistema reprodutivo e distúrbios mamários**

Comum: distúrbios do ciclo menstrual.

Raro: ginecomastia.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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.**

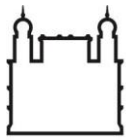
**Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

O tratamento da superdosagem consiste na lavagem gástrica e no tratamento sintomático e de suporte.

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





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0140

Responsável Técnico: Carlos Araújo da Costa - CRF-RJ 2809

### **Registrado e Importado por:**

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FARMANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Indústria Brasileira

### **Fabricado e Embalado por:**

Lupin LTD A-28/1, MIDC, Chikalthana, Aurangabad 431 210 - Índia.

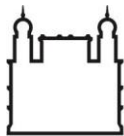


SAC: 0800 024 1692

sac@far.fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**





**Anexo B**  
**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
26/01/2015	0067857/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	26/01/2015	-----	VP e VPS	Comprimidos revestidos (150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg) em embalagem com 15 blisters contendo 6 comprimidos revestidos cada
18/06/2015	0539369158	10451 – MEDICAMENTO NOVO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2015	0067857/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2015	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas Mecanismo de Ação <i>Pirazinamida</i>	VPS	Comprimidos revestidos (150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg) em embalagem com 15 blisters contendo 6 comprimidos revestidos cada
11/04/2016	-----	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2015	0539369158	10451 – MEDICAMENTO NOVO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2015	<ul style="list-style-type: none"><li>2.RESULTADOS DE EFICÁCIA</li><li>5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>8.POSOLOGIA E MODO DE USAR</li><li>9.REAÇÕES ADVERSAS</li></ul>	VP e VPS	Comprimidos revestidos (150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg) em embalagem com 15 blisters contendo 6 comprimidos revestidos cada