

MODELO DE BULA

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

RIFALDIN® rifampicina

APRESENTAÇÃO

Cápsulas 300 mg: embalagem com 6.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

RIFALDIN 300 mg:

Cada cápsula contém 300 mg de rifampicina

Excipientes: amido de milho e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

No tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à rifampicina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tuberculose (TB)

A rifampicina é eficaz na combinação com outros medicamentos anti-TB no tratamento inicial da TB pulmonar ou no tratamento de infecções com resistência aos medicamentos.

Adultos: Para pacientes com organismos totalmente suscetíveis recomenda-se um regime de 6 meses que inclui RIFAMPICINA (10 mg/kg/dia; máximo, 600 mg/dia), isoniazida, pirazinamida, e etambutol nos primeiros dois meses, e isoniazida e rifampicina nos 4 meses seguintes. Etambutol pode ser descontinuado quando testes de suscetibilidade ao medicamento estiverem disponíveis (**Anon, 2003**). Em pacientes com resistência à isoniazida, o tratamento medicamentoso recomendado inclui a rifampicina, pirazinamida e etambutol. A duração recomendada para o tratamento é de 6 meses (**Havlr & Barnes, 1999**).

Crianças: Recomenda-se que o regime de tratamento da TB em crianças contenha um regime de três medicamentos incluindo a rifampicina, isoniazida, pirazinamida nos primeiros 2 meses de tratamento, então rifampicina e isoniazida diariamente ou duas vezes por semana nos 4 meses seguintes. Etambutol pode ser adicionado como a quarta droga na fase inicial se houver maior risco de cepas resistentes ao medicamento. Tratamento diretamente observado (TOD) é recomendado para todas as crianças com TB (**Anon, 2003**). Diversos regimes de quimioterapia de curta duração (6 meses) tem-se mostrado seguros e eficazes no tratamento da TB na infância. Rifampicina (15 mg/kg) e isoniazida (10 mg/kg) diariamente por 6 meses para o tratamento da TB pulmonar primária é eficaz e não resulta em recaída (**Reis et al, 1990a**). Regimes adicionais de tratamento de curta duração (6 meses) foram igualmente eficazes no tratamento da TB pulmonar na infância e TB com linfadenopatia (**Kumar et al, 1990a**). Um regime era formado por isoniazida (INH) (20 a 30 mg/kg/dose), rifampicina (RIF) (10 a 15 mg/kg/dose) e pirazinamida (PYZ) (50 a 60 mg/kg/dose) duas vezes por semana durante 2 meses, seguidos por INH e RIF duas vezes por semana durante 4 meses. O outro regime era formado por INH (10 a 15 mg/kg/dose), RIF (10 a 15 mg/kg/dose), e PYZ (20 a 30 mg/kg/dose) diariamente por 2 meses seguidos por INH e RIF duas vezes por semana por 4 meses.

Tuberculose, Extra-pulmonar

O tratamento da TB extra-pulmonar deve seguir as mesmas recomendações do tratamento para a TB pulmonar (**Anon, 2003**). Em casos de meningite tuberculosa, o tratamento deve continuar por 9 a 12 meses (**Anon, 2003**).

Adultos: A quimioterapia de curta duração com rifampicina e isoniazida por nove meses foi semelhante em eficácia ao tratamento convencional com 2 ou 3 medicamentos por 18 a 24 meses no tratamento da TB extra-pulmonar, incluindo a meningite tuberculosa e TB miliar, uma condição que habitualmente não é considerada como sensível à quimioterapia de curta duração. Durante o tratamento de curta duração com rifampicina e isoniazida foi alcançada uma taxa global de sucesso de 95%. O regime de curta duração na doença recém-diagnosticada e na doença suscetível ao medicamento consistiu de isoniazida 300 mg e rifampicina 600 mg ao dia, durante um mês, seguido por isoniazida 900 mg e rifampicina 600 mg duas vezes por semana nos 8 meses restantes. Este estudo também demonstrou que a drenagem precoce e o debridamento completo do material necrótico nas lesões ósseas podem intensificar a cicatrização (**Dutt et al, 1986**). Em um estudo referente à duração ideal do tratamento da linfadenite cervical tuberculosa, os autores concluíram que o período de 6 meses é provavelmente suficiente. As doses de rifampicina usadas foram de 10 a 15 mg/kg/dia, ou 450 mg/dia (para pessoa com peso inferior a 50 kg), ou 600 mg/dia (para pessoas com peso igual ou superior a 50 kg). Os medicamentos usados em

combinação com a rifampicina incluíram a isoniazida, etambutol, pirazinamida e/ou estreptomicina (**van Loenhout-Rooyackers et al, 2000**).

Crianças: Os resultados de um estudo em 214 crianças com TB do sistema nervoso central mostraram uma taxa de mortalidade de 23% apesar dos 12 meses de tratamento. A idade média das crianças era de 4,1 anos e 12% tinham histórico de imunização prévia com BCG. Os regimes iniciais do tratamento incluíam doses diárias de isoniazida (10 a 15 mg/kg), rifampicina (15 a 20 mg/kg) e estreptomicina (20 a 25 mg/kg) ou pirazinamida (25 a 35 mg/kg) nos 2 primeiros meses de tratamento. Isoniazida e rifampicina foram mantidas no período total de 12 meses. Dexametasona (0,3 a 0,5 mg/kg/dia) foi administrado no primeiro mes do tratamento. Quarenta por cento dos pacientes apresentaram recuperação completa, 7% tiveram atividade convulsiva residual, e 31% apresentaram seqüela no desenvolvimento. Os autores observaram que a terapia precoce pode minimizar a incidência de seqüelas neurológicas e óbito, e os resultados do tratamento dependem da gravidade da doença, eficácia do tratamento e controle das complicações neurológicas. A taxa de sobrevivida pode estar associada positivamente com o uso de esteróides (**Yarami et al, 1998**).

Infecção pelo HIV - Tuberculose

Rifampicina é usada na prevenção e tratamento da TB em indivíduos infectados pelo HIV (**CDC, 2002**). O tratamento por períodos superiores há seis meses foram associados à menor incidência de recorrência da TB nesta população (**Nahid et al, 2007**).

Prevenção: Rifampicina é a droga de primeira escolha em caso de suspeita de cepa resistente à isoniazida (CDC, 2002a). Os resultados de um estudo que comparou a rifampicina (RIF) e pirazinamida (PZA) versus a isoniazida (INH) na prevenção da TB em pessoas infectadas pelo HIV, mostraram que o regime de 2 meses de RIF (600 mg/dia) e PZA (20 mg/kg/dia) teve eficácia e segurança semelhante ao regime com INH (330 mg/dia) por 12 meses (**Gordin et al, 2000**). Outro estudo que comparou rifampicina (RIF) mais pirazinamida (PZA) à isoniazida (INH) na prevenção, INH duas vezes por semana (600 mg, menos de 50 kg; 800 mg, maior ou igual a 50 kg) durante 6 meses proporcionou proteção global semelhante quando comparado à rifampicina (450 mg, 40 a 50 kg; 600 mg, maior ou igual a 50 kg) mais PZA (1500 mg, menos de 40 kg; 2000 mg, 40 a 50 kg; 2500 mg, maior que 50 kg) em adultos com HIV e PPD positivo (**Halsey et al, 1998**).

Tratamento: Tendo como base as recomendações do Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC), pode ser adequado um regime que contenha 4 medicamentos para o tratamento da TB em pessoas infectadas pelo HIV. A fase de indução inclui isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB). Estreptomicina pode ser uma alternativa ao EMB. Este regime de 4 medicamentos na fase de indução deve ser mantido diariamente por 2 meses. A fase de continuação inclui INH e RIF diariamente ou 2 a 3 vezes por semana durante 4 meses (18 semanas) (**Anon, 2003b; Havlir & Barnes, 1999**). A terapia de continuação deve ser prolongada (4 a 7 meses) nos pacientes com resposta clínica ou bacteriana lenta. Para pessoas com TB miliar ou coluna é recomendado o tratamento no total de 12 meses. O tratamento uma ou duas vezes por semana NÃO é recomendado durante a fase de continuação em pacientes com doença avançada pelo HIV (contagem de células CD4 inferior a 100 por milímetro cúbico) em função do maior risco de resistência adquirida à rifamicina (**Anon, 2003**).

Tuberculose inativa

Em uma revisão de registros médicos de 474 pacientes (adultos e crianças) em fase latente da infecção tuberculosa tratados por 9 meses com isoniazida ([9H]) ou 4 meses com rifampicina ([4R]), foi determinado que os pacientes que receberam 4R tinham maior probabilidade de completar o tratamento que aqueles que receberam 9H (**Lardizabal et al, 2006**). Isoniazida isoladamente é o regime de escolha para todas as pessoas que recebem tratamento para infecção latente da TB incluindo pessoas infectadas pelo HIV, mulheres grávidas, e pacientes pediátricos (**CDC, 2003**). Rifampicina isoladamente é recomendada para o tratamento da infecção latente da TB em pacientes selecionados (**CDC, 2003**). A combinação de rifampicina e pirazinamida não deve ser recomendada, de modo geral, para o tratamento da TB latente devido aos riscos de toxicidade hepática grave e óbito (**CDC, 2003**). A combinação de rifampicina e isoniazida em um ciclo de 3 ou 4 meses foi segura e eficaz no tratamento da TB latente em crianças (**Spyridis et al, 2007**).

Crianças: Em um estudo prospectivo, randomizado, controlado (n=926), os regimes de tratamento com isoniazida e rifampicina administrados por 3 ou 4 meses foram tão eficazes quanto o tratamento por 9 meses com isoniazida isoladamente no tratamento da infecção latente da TB (ILTb) em crianças, e a adesão ao tratamento combinado de curta duração foi melhor. Os pacientes foram acompanhados por um mínimo de 3 anos, até 11 anos. No geral, 91,8% dos pacientes (n=850/926) apresentaram adesão excelente ou moderada. Nenhum caso de TB foi documentado, mas novos achados à radiografia foram vistos em 11% a 24% dos pacientes. Esses pacientes foram tratados para a doença ativa com base nos achados radiográficos (**Spyridis et al, 2007**). Isoniazida isolada diariamente (ou 2 vezes por semana) por 9 meses é recomendada para o tratamento da TB latente em crianças (**CDC, 2003**). Rifampicina isolada (10 a 20 mg/kg/dia) pode ser usada em crianças pequenas, crianças e adolescente quando a isoniazida não for tolerada ou em caso de TB resistente à isoniazida (**CDC, 2003; Anon, 2000**).

Hanseníase

Dapsona, rifampicina e clofazimina são os principais agentes usados para o tratamento da hanseníase lepromatosa (**Anon, 2003**). Por causa da resistência à dapsona, a rifampicina e a clofazimina são usadas em combinação com a dapsona para

prevenir o desenvolvimento de resistência à droga e para reduzir a capacidade de contágio do paciente mais rapidamente (**Pickering, 2003**).

Em um estudo internacional, multicêntrico, controlado, simples-cego, 93 pacientes previamente não tratados com Hanseníase lepromatosa receberam dapsona 50 mg/dia por via oral mais rifampicina 450 mg/dia por via oral ou dapsona (mesma dose) com 1200 mg de rifampicina uma vez por mes como dose oral única. O tratamento foi continuado por 6 meses. Foi observada melhora de moderada a acentuada em 85% e 93% dos pacientes tratados com rifampicina diariamente ou mensalmente, respectivamente, não estatisticamente significante. A adição de rifampicina deve ajudar a prevenir o aumento na resistência á dapsona. A adição de um terceiro agente anti-hanseníase (clofazimina) ao duplo regime de tratamento de dapsona e rifampicina ajudará a retardar o surgimento de resistência ao medicamento e proporcionará uma parada mais rápida da transmissão da doença (**Yawalkar et al, 1982**).

Meningite bacteriana, *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis*

Recomendado como tratamento auxiliar com vancomicina para o tratamento da meningite bacteriana ou infecções de shunts do CSF causados por patógenos isolados em laboratório de cepa *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (**Tunkel et al, 2004**).

Meningite bacteriana, *Streptococcus pneumoniae*

Recomendado como tratamento adjunto à uma cefalosporina de terceira geração, com ou sem vancomicina, para o tratamento da meningite bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae* isolada em laboratório quando a CIM para ceftriaxona ou cefotaxime é de 1 micrograma/mililitro (mcg/mL) ou maior, ou CIM para penicilina é de 2 mcg/mL ou maior (**Tunkel et al, 2004**).

Infecção pelo *Haemophilus influenzae*; Profilaxia

Adultos: A Academia Americana de Pediatria recomendou a rifampicina para a profilaxia em todos os contatos domiciliares, incluindo adultos, naquelas casas com pelo menos um contato com menos de 48 meses de idade que não tenha sido imunizado com a vacina para o *Haemophilus b*. A dose para adultos é de 600 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante quatro dias. O caso em questão nessas famílias também deve receber profilaxia. A profilaxia deve ser iniciada durante a hospitalização e administrada imediatamente antes da alta hospitalar. O medicamento não é indicado para familiares nos quais todos sejam tenham mais de 48 meses de idade. A profilaxia com rifampicina é recomendada a todas as crianças, pessoas quando 2 ou mais casos de doença invasiva tenham ocorrido entre familiares nos últimos 60 dias, ou mulheres grávidas (**Pickering, 2003; Castro & Edwards, 1985; Glode et al, 1985; Band et al, 1984; Glode et al, 1985; Murphy et al, 1983; Cox et al, 1992**). A vacina do *H influenza B* não elimina a perda de secreção nasofaríngea do *H influenza*, apenas a profilaxia com rifampicina eliminará (**Fennelly, 1992**).

Crianças: A dose para crianças com um mes de idade ou mais velhas é de 20 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, por quatro dias. A dose para crianças com menos de um mês de idade é de 10 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, por quatro dias. A profilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível (**Pickering, 2003**).

A profilaxia com rifampicina é recomendada para todos os atendentes e supervisores da instituição de cuidados com a criança quando dois ou mais casos de doença invasiva tiver emocorrido no prazo de 60 dias, e existam atendentes não vacinados ou incompletamente vacinados. (**Pickering, 2003; Vesely et al, 1998b; Broome et al, 1987; Castro & Edwards, 1985; Glode et al, 1985; Band et al, 1984; Murphy et al, 1983**).

O caso em questão deve receber profilaxia com rifampicina se foram tratados com ampicilina ou cloranfenicol (**Pickering, 2003**).

O reconhecimento que uma cepa estreitamente relacionada ao *H influenza* e que causa conjuntivite é muitas vezes o precursor da Febre Púrpura Brasileira (FPB). Rifampicina oral 20 mg/kg/dia por 4 doses foi comparado a cloranfenicol tópico. Em ambos, 8 e 21 dias, as amostra da conjuntiva mostraram taxa de erradicação de 100% para a rifampicina oral quando comparado a 44% e 55% para cloranfenicol tópico. Devido ao custo e possível desenvolvimento de resistência, a rifampicina oral deve ser usada em episódios esporádicos de FPB para crianças com conjuntivite que foram expostas a casos suspeitos de FPB, e sua utilização em surtos intensos de FPR para todas as crianças com conjuntivite (**Perkins et al, 1992**).

Doença infecciosa meningocócica, Portador

Rifampicina é considerado o medicamento de escolha para a profilaxia da doença meningocócica e deve ser administrado o mais cedo possível após confirmação do diagnóstico.

O tratamento de escolha para tratar os moradores, cuidadores dia, e creche da *Neisseria meningitidis* é a rifampicina, 600 mg cada 12 horas, por dois dias ((total de quatro doses) (**Vesely et al, 1998**). Um regime alternativo é 600 mg, uma vez ao dia, por um total de quatro dias. O paciente deve também receber quimioprofilaxia antes da alta do hospital a menos que a infecção seja tratada com ceftriaxona ou cefotaxime (**Pickering, 2003**). A profilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível após a exposição, preferencialmente no prazo de 24 horas após o diagnóstico do caso principal.

Crianças: o tratamento de escolha para o tratamento dos contatos domiciliares, cuidadores dia e creche da *Neisseria meningitidis* é a rifampicina, 10 mg/kg (máximo de 600 mg) a cada 12 horas por dois dias (total de 4 doses) (**Pickering, 2003; Vesely et al, 1998**). O paciente em questão também deve receber a quimioprofilaxia antes da alta do hospital a menos que a infecção seja tratada com ceftriaxona ou cefotaxime. A profilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível após a exposição, preferencialmente no prazo de 24 horas após o diagnóstico do caso principal (**Pickering, 2003**).

Osteomielite

Um regime combinado de rifampicina (RFC) e ofloxacina (OFX) pareceu ser eficaz na erradicação da infecção em pacientes com osteomielite do pé associada a diabetes. Em um estudo aberto, 17 pacientes com osteomielite no pé receberam um ciclo de tratamento oral de 6 meses, com RFC 600 mg duas vezes ao dia, combinado com OFX 200 mg três vezes por dia. Todos os pacientes tinham diabetes melito não dependente de insulina, e 15 das 20 lesões foram classificadas com um escore de Wagner de 3. Mais de 85% das amostras ósseas de tecido ulcerado tinham culturas compatíveis com cocos gram-positivos. A mediana da duração do tratamento antibiótico foi de 6 meses. A cura da infecção ocorreu em 15 dos 17 (88,2%) e 12 dos 14 (85,7%) pacientes aos 3 e 6 meses, respectivamente; ao final do tratamento, o exame radio marcado revelou melhora ou normalização da captação óssea do radio marcador em 16 dos 17 (94%) pacientes. O tempo livre de recorrência da infecção foi mantido em 13 pacientes (76,5%) em acompanhamento médio de 22 meses após o término do tratamento. (Senneville et al, 2001).

Endocardite infecciosa

Uma revisão retrospectiva, pareada para controle, que avaliou o impacto da adição de rifampicina ao tratamento padrão da endocardite infecciosa (EI) em válvula cardíaca natural causada pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) em uma única instituição observou que uma mediana de duração mais longa da bacteremia e maior incidência de hepatotoxicidade entre os casos. A análise incluiu 42 casos de RI por *S. aureus* (excluindo a EI em válvula protética) tratados com a adição de rifampicina ao tratamento padrão e 42 controles que foram pareados pelo tempo de diagnóstico. Rifampicina foi administrada por uma mediana de 20 dias (limites, 14 a 48 dias), iniciada em média em 3 dias (limites, 0 a 19 dias) após o início do tratamento padrão; 16 dos 42 casos apresentavam bacteremia no momento em que a rifampicina foi iniciada. Particularmente, significativamente mais casos que controles receberam gentamicina (81% vs 17). A duração total média da bacteremia foi mais longa nos casos (5,2 dias; limites, 1 a 26 dias) que nos controles (2,1 dias; limites, 1 a 8 dias). Isolados com resistência a rifampicina se desenvolveram em 21% (n=9/42) dos casos. Nos pacientes que receberam rifampicina, houve mais casos de transaminases hepáticas elevadas (n=9) que nos controles (n=1). A saber, esta elevação ocorreu apenas nos pacientes com vírus da hepatite C que tinham elevações marginais das transaminases hepáticas no basal. Ocorreram interações medicamentosas significantes não reconhecidas em mais da metade (52%) dos casos com rifampicina, mais comuns com metadona (n=9), varfarina (n=4) e inibidores da protease do HIV (n=3). Ocorreram mais cirurgias nos casos que nos controles (9 versus 0), e os casos tinham menor chance de sobreviver ao episódio de EI que os controles (79% vs 95%) (Riedel et al, 2008).

Rifampicina (300 mg por via oral, a cada 12 horas por 28 dias) e ciprofloxacino (300 mg por via intravenosa a cada 12 horas por sete dias e então 750 mg por via oral, a cada 12 horas por 21 dias) foi eficaz para o tratamento da endocardite estafilocócica em 10 usuários de droga intravenosa (Dworkin et al, 1989). Rifampicina 900 e 1200 mg, por via oral, diariamente, administrado com vancomicina ou antibiótico beta-lactâmato, foi eficaz na cura da endocardite estafilocócica da prótese valvar secundária ao *S. epidermidis* resistente a meticilina (Karchmer et al, 1983). Os aminoglicosídeos foram administrados simultaneamente em oito pacientes. Quando a rifampicina foi adicionada aos regimes com vancomicina foi observado aumento nas atividades bactericidas séricas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas e Espectro Antimicrobiano:

RIFALDIN inibe a atividade da RNA polimerase DNA-dependente em células sensíveis. Interage especificamente com RNA polimerase bacteriana, porém não inibe esta enzima em mamíferos.

RIFALDIN é particularmente ativo contra organismos extracelulares que apresentam crescimento rápido, apresentando também atividade bactericida intracelular e contra *M. tuberculosis* de crescimento lento e intermitente.

RIFALDIN também apresenta atividade “in vitro” contra *Mycobacterium avium Complex*, *M. kansasii* e *M. leprae*.

RIFALDIN é ativo “in vitro” contra uma variedade de micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos. Os micro-organismos sensíveis incluem *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus sp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Brucella sp.* e *Streptococcus pyogenes*. Tanto as cepas dos estafilococos produtoras e não-produtoras de penicilinas quanto as beta-lactâmico-resistentes são sensíveis ao RIFALDIN.

A resistência cruzada à rifampicina foi demonstrada somente com outras rifamicinas.

Relatou-se que RIFALDIN apresenta atividade imunossupressora potencial em coelhos, camundongos, ratos, cobaias, linfócitos humanos “in vitro” e humanos.

Farmacocinética

Distribuição: RIFALDIN é prontamente absorvido no trato gastrointestinal. Os picos plasmáticos em adultos e crianças saudáveis variam amplamente de indivíduo para indivíduo. Picos de concentrações plasmáticas da ordem de 10 µg/mL ocorrem aproximadamente 2 a 4 horas após uma dose de 10 mg/kg de peso corpóreo com estômago vazio.

Absorção: A absorção de RIFALDIN é reduzida quando o mesmo é ingerido com alimentos.

População especial: A farmacocinética de RIFALDIN em crianças foi similar à de adultos.

Metabolismo: Em indivíduos saudáveis, a meia-vida biológica média de RIFALDIN no soro é de aproximadamente 3 horas após uma dose de 600 mg e eleva-se para 5,1 horas após uma dose de 900 mg. Com administrações repetidas, a meia-vida diminui e alcança valores médios de aproximadamente 2 a 3 horas.

Em doses até 600 mg/dia, a meia-vida não difere em pacientes com insuficiência renal e, conseqüentemente, não é necessário realizar ajuste posológico.

Eliminação: Após a absorção, RIFALDIN é rapidamente eliminado na bile e atinge a circulação entero-hepática. Durante este processo, RIFALDIN sofre progressiva desacetilação, assim praticamente todo o fármaco está nesta forma na bile em aproximadamente 6 horas. Este metabólito mantém a atividade antibacteriana.

A reabsorção intestinal é reduzida pela desacetilação e a eliminação é facilitada. Até 30% de uma dose é excretada na urina, sendo aproximadamente metade na forma inalterada.

RIFALDIN é amplamente distribuído por todo o organismo. Encontra-se presente em concentrações eficazes em muitos órgãos e fluidos corpóreos, incluindo fluido cerebrospinal.

RIFALDIN apresenta ligação protéica de aproximadamente 80%. A maior parte da fração livre é não ionizada e, portanto, difunde-se livremente nos tecidos.

Dados pré-clínicos de segurança:

Carcinogenicidade:

Não são conhecidos dados humanos sobre o potencial para carcinogenicidade a longo prazo. Foram relatados em humanos poucos casos de crescimento acelerado de carcinoma de pulmão, porém sem o estabelecimento de uma relação causal com o fármaco. Observou-se aumento na incidência de hepatomas em camundongos fêmeas (de uma espécie conhecida por ser particularmente susceptível ao desenvolvimento espontâneo de hepatomas) quando RIFALDIN foi administrado em doses equivalentes a 2-10 vezes a dose diária humana média durante 60 semanas, seguido por um período de observação de 46 semanas. Não foi encontrada evidência de carcinogenicidade em camundongos machos da mesma espécie, camundongos machos de espécies diferentes, ou ratos machos, sob condições experimentais semelhantes.

Tem sido relatada a existência de um potencial imunossupressivo de RIFALDIN em coelhos, camundongos, ratos, cobaias, linfócitos humanos “in vitro” e humanos.

RIFALDIN tem demonstrado também atividade antitumoral “in vitro”.

Mutagenicidade:

Não são conhecidos dados em humanos sobre o potencial a longo prazo para mutagenicidade. Não há evidências de mutagenicidade em bactérias, *Drosophila melanogaster* ou camundongos. Notou-se um aumento no rompimento de cromátides quando as culturas de células sanguíneas totais foram tratadas com RIFALDIN. Observou-se aumento na frequência de aberrações cromossômicas “in vitro” em linfócitos obtidos de pacientes tratados com combinações de RIFALDIN, isoniazida e pirazinamida e combinações de estreptomicina, RIFALDIN, isoniazida e pirazinamida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RIFALDIN está contraindicado a pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer rifamicina.

RIFALDIN está contraindicado quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir (vide Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Em alguns casos, pode ocorrer hiperbilirrubinemia resultante da competição entre RIFALDIN e bilirrubina pelas vias de excreção hepática em nível celular nos primeiros dias ao tratamento. Um relato isolado demonstrando elevação moderada na bilirrubina e/ou nos níveis das transaminases não constituem, por si só, uma indicação para a interrupção do tratamento; de preferência, a decisão deve ser tomada após a repetição dos testes, observando a tendência dos níveis e considerando-os em conjunto com o estado clínico do paciente.

Reações imunológicas/anafiláticas:

Devido a possibilidade de reações imunológicas incluindo anafilaxia (vide Reações Adversas) ocorrerem com terapias intermitentes (menos do que 2 a 3 vezes por semana), os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados. Os pacientes devem ser advertidos contra a interrupção do tratamento devido à possibilidade destas reações ocorrerem.

Precauções

Adultos sob tratamento de tuberculose com RIFALDIN deverão realizar testes no estado basal para avaliação de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, contagem sanguínea completa e contagem plaquetária (ou estimativa). Os testes no estado basal são desnecessários em crianças, a menos que exista uma condição agravante, pré-existente ou clinicamente suspeita.

Os pacientes devem ser acompanhados no mínimo mensalmente durante o tratamento e questionados especificamente a respeito de sintomas associados às reações adversas. Todos os pacientes com alterações devem ser acompanhados, incluindo exames laboratoriais, se necessário.

RIFALDIN possui propriedades indutoras de enzimas que podem aumentar o metabolismo dos substratos endógenos, incluindo hormônios adrenais, hormônios tireoidianos e vitamina D. Relatos isolados têm associado exacerbação de porfiria com a administração de RIFALDIN como resultado da indução da delta-amino-levulínico-ácido-sintetase.

RIFALDIN pode causar uma coloração avermelhada na urina, suor, escarro e lágrimas e o paciente deve ser alertado sobre este fato.

Lentes de contato gelatinosas têm sido manchadas permanentemente.

Gravidez e lactação

Não há estudos bem controlados com RIFALDIN em mulheres grávidas.

RIFALDIN tem demonstrado ser teratogênico em roedores quando administrado em doses elevadas.

Embora seja relatado que RIFALDIN atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical, o efeito de RIFALDIN, isolado ou em combinação com outros fármacos antituberculose, sobre o feto humano não é conhecido.

Quando administrado durante as últimas semanas da gestação, RIFALDIN pode causar hemorragias pós-natais na mãe e na criança, para as quais o tratamento com vitamina K pode ser indicado.

Portanto, RIFALDIN deve ser utilizado em mulheres grávidas ou com risco de engravidar, somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Não são conhecidos dados humanos sobre o potencial, a longo prazo, de prejuízo da fertilidade.

RIFALDIN é excretado no leite materno. Portanto, deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando somente se o benefício potencial à paciente superar o risco potencial à criança.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento da função hepática devem receber tratamento com RIFALDIN somente em casos de necessidade, com cautela e sob rigorosa supervisão médica. Nestes pacientes, cuidadosa monitorização da função hepática, especialmente de alanina aminotransferase (TGP) e aspartato aminotransferase (TGO) devem ser realizadas antes do tratamento e a cada 2 a 4 semanas durante o tratamento. Caso surjam sinais de dano hepatocelular, RIFALDIN deve ser suspenso.

Pacientes Idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Interações com enzimas do citocromo P-450:

RIFALDIN é um potente indutor de algumas enzimas do citocromo P-450.

A coadministração de RIFALDIN com outros fármacos que também são metabolizados através destas enzimas do citocromo P-450 pode acelerar o seu metabolismo e reduzir a atividade destes outros fármacos. Consequentemente, deve-se ter cautela ao prescrever RIFALDIN com fármacos que são metabolizados pelo citocromo P-450. A fim de manter os níveis terapêuticos ideais sanguíneos, as doses de fármacos metabolizados por estas enzimas poderão requerer ajuste, quando a administração concomitante de RIFALDIN for iniciada ou interrompida.

Exemplos de fármacos metabolizados por enzimas do citocromo P-450: anticonvulsivantes (ex.: fenitoína), antiarrítmicos (ex.: disopirâmida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida), antiestrógenos (ex.: tamoxifeno, toremifeno), antipsicóticos (ex.: haloperidol), anticoagulantes orais (ex.: varfarina), antifúngicos (ex.: fluconazol, itraconazol, cetoconazol), drogas antiretrovirais (ex.: zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz), barbitúricos, beta-bloqueadores, benzodiazepínicos (ex.: diazepam), fármacos benzodiazepínicos relacionados (ex.: zopiclona, zolpidem), bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: diltiazem, nifedipina, verapamil), cloranfenicol, claritromicina, corticosteróides, glicosídeos cardíacos, clofibrato, contraceptivos hormonais sistêmicos, dapsona, doxiciclina, estrógenos, fluoroquinolonas, gestrinona, agentes hipoglicêmicos orais (sulfonilureias), agentes imunossupressores (exemplo: ciclosporina, tacrolimus), irinotecana, levotiroxina, losartana, analgésicos narcóticos, metadona, praziquantel, progestágenos, quinina, riluzol, antagonistas seletivos do receptor 5-HT₃ (exemplo: ondansetrona), estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4, telitromicina, teofilina, tiazolidinedionas (exemplo: rosiglitazona) e antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, nortriptilina).

Pacientes utilizando contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser advertidos para utilizarem métodos não-hormonais de controle da natalidade durante o tratamento com rifampicina.

Outras interações:

Foi observada redução nas concentrações de atovaquona e elevação nas concentrações de rifampicina quando estes fármacos foram administrados concomitantemente.

O uso concomitante de cetoconazol e RIFALDIN tem provocado redução das concentrações séricas de ambos os fármacos.

O uso concomitante de RIFALDIN e enalapril tem resultado na redução das concentrações do enalaprilato, o metabólito ativo da enalapril. O ajuste posológico deve ser realizado se indicado pelo quadro clínico do paciente.

A administração concomitante de antiácidos pode reduzir a absorção de RIFALDIN. A administração diária de RIFALDIN deve ser no mínimo uma hora antes da ingestão de antiácidos.

Quando RIFALDIN[®] é administrado concomitantemente tanto com halotano como com isoniazida, o potencial para hepatotoxicidade é aumentado. O uso concomitante de RIFALDIN e halotano deve ser evitado.

Pacientes recebendo tanto RIFALDIN como isoniazida devem ser rigorosamente monitorizados para hepatotoxicidade.

Quando RIFALDIN é administrado concomitantemente com a combinação de saquinavir/ritonavir, o potencial para hepatotoxicidade é aumentado. Portanto, o uso concomitante de RIFALDIN com saquinavir/ritonavir é contraindicado (vide ContraIndicações).

Medicamento-alimento

A absorção de RIFALDIN é reduzida quando o mesmo é ingerido com alimentos.

Medicamento-exame laboratorial

Níveis terapêuticos de RIFALDIN têm demonstrado inibir os testes microbiológicos padrões para folato sérico e vitamina B12. Portanto, devem ser considerados métodos alternativos de doseamento. Tem-se observado também elevação transitória de bilirrubina sérica (vide Precauções e Advertências). RIFALDIN pode prejudicar a excreção biliar do meio de contraste utilizado para a visualização da vesícula biliar, devido à competição pela excreção biliar. Portanto, estes testes devem ser realizados antes da administração da dose matinal de RIFALDIN. Reação cruzada e teste falso-positivo de triagem da urina para opióides têm sido relatados em pacientes recebendo rifampicina quando utilizado o método *KIMS*

(interação cinética de micropartículas em solução). Testes confirmatórios, tais como cromatografia a gás/espectrofotometria de massa, distinguirão rifampicina de opióides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RIFALDIN deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data da fabricação.

Antes de utilizar o medicamento, confira o seu nome na embalagem, para não haver enganos. Não utilize RIFALDIN caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

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.

Características físicas e organolépticas

Cápsula gelatinosa opaca com cabeça e corpo de cor vermelha, contendo um pó homogêneo vermelho amarronzado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para assegurar rápida e completa absorção, aconselha-se a administração de RIFALDIN com estômago vazio, longe das refeições.

Tomar as cápsulas com líquido, por via oral.

Na tuberculose:

A dosagem diária é de 600 mg para pacientes com 50 kg ou mais, de 450 mg para pacientes com menos de 50 kg geralmente em uma única administração. Para crianças até 12 anos é de 10 – 15 mg/kg de peso corpóreo (recomenda-se não superar a dose diária de 600 mg).

RIFALDIN deve, em geral, ser associado a outros tuberculostáticos.

Nas infecções inespecíficas:

Uso adulto: a dosagem diária sugerida é de 600 mg; nas formas graves esta dosagem pode ser aumentada para 900 a 1200 mg.

Nas infecções das vias urinárias, a dosagem diária sugerida é de 900 a 1200 mg.

Dosagens maiores devem ser fracionadas em duas administrações.

Na blenorragia é indicada uma única administração diária de 900 mg, que poderá ser repetida, eventualmente, também no 2º e 3º dia.

Uso em crianças: a dosagem diária aconselhada é de 20 mg/kg em uma ou duas administrações.

Em todos os casos (exceto na blenorragia), continuar o tratamento por mais alguns dias, mesmo após o desaparecimento dos sintomas.

Método de administração: RIFALDIN deve ser administrado em jejum no mínimo 30 minutos antes das refeições ou 2 horas após a refeição.

Não há estudos dos efeitos de RIFALDIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral .

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10);

Reação comum (> 1/100 e < 1/10);

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100);

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000);

Reação muito rara (< 1/10.000).

Reações cutâneas moderadas e autolimitadas podem ocorrer e não parecem ser reações de hipersensibilidade. Tipicamente consistem de rubor e coceira com ou sem erupção cutânea. Urticária (e reações cutâneas de hipersensibilidade mais graves) tem ocorrido, porém são incomuns. Reação penfigóide, eritema multiforme incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e vasculite têm sido raramente relatadas.

Têm sido relatadas reações gastrointestinais como: anorexia, náusea, vômito, desconforto abdominal e diarreia. Colite pseudomembranosa tem sido relatada durante o tratamento com RIFALDIN.

RIFALDIN pode causar hepatite. Portanto, testes de função hepática devem ser monitorizados. (vide Precauções e Advertências).

Sistema nervoso central: casos de psicose têm sido raramente relatados.

Trombocitopenia com ou sem púrpura pode ocorrer geralmente associada ao tratamento intermitente, porém é reversível com a descontinuação do fármaco assim que ocorrer púrpura. Foram relatados casos de hemorragia cerebral e morte quando a administração de RIFALDIN foi mantida ou recomeçada após o aparecimento de púrpura. Coagulação intravascular disseminada tem também sido raramente relatada.

Têm sido relatados casos de eosinofilia, leucopenia, edema, fraqueza muscular e miopatia em uma pequena porcentagem de pacientes tratados com RIFALDIN.

Muito raramente foram relatados casos de agranulocitose.

Raros relatos de insuficiência adrenal, em pacientes com comprometimento da função adrenal, têm sido observados.

Ocasionalmente têm sido relatados distúrbios no ciclo menstrual em mulheres recebendo tratamento antituberculoso por período prolongado com regimes contendo RIFALDIN.

Reações ocorrendo geralmente com regimes de dosagem intermitente, que muito provavelmente são de origem imunológica, incluem: síndrome pseudogripal consistindo de episódios de febre, calafrios, cefaleia, tontura e dor óssea; respiração curta e ofegante; redução da pressão arterial e choque; anafilaxia; anemia hemolítica aguda; insuficiência renal aguda geralmente devido à necrose tubular aguda ou nefrite intersticial aguda.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido, cefaleia e evolução com letargia provavelmente ocorrerão dentro de um curto período após a ingestão aguda; pode ocorrer inconsciência em caso de doença hepática severa. Pode ocorrer aumento transitório nas enzimas hepáticas e/ou bilirrubina. Pigmentação marrom-avermelhada ou alaranjada da pele, urina, suor, saliva, lágrimas e fezes podem ocorrer, com intensidade proporcional à quantidade ingerida. Edema facial ou periorbitário tem sido também relatado em pacientes pediátricos.

Hipotensão, taquicardia sinusal, arritmia ventricular, convulsões e parada cardíaca foram relatados em alguns casos fatais e não fatais.

A dose letal aguda mínima ou dose tóxica não estão completamente estabelecidas. Contudo, superdosagens agudas não fatais em adultos têm sido relatadas com doses variando entre 9 a 12 g de rifampicina. Superdosagens agudas fatais em adultos têm sido relatadas com doses variando entre 14 a 60 g. Alcoolismo ou história de abuso alcoólico estavam associados em alguns dos relatos fatais e não-fatais.

Superdosagens não fatais têm sido relatadas em pacientes pediátricos com idades de 1 a 4 anos com doses de 100 mg/kg, administradas em uma a duas tomadas.

Tratamento:

Medidas de suporte intensivo devem ser instituídas e os sintomas individuais tratados assim que surgirem. Visto que é provável que náusea e vômito estejam presentes, lavagem gástrica é a medida preferida do que a indução da êmese. Após esvaziamento do conteúdo gástrico, a instilação de carvão ativado no estômago poderá auxiliar na absorção de qualquer

fármaco remanescente no trato gastrointestinal. Medicação antiemética pode ser necessária para controlar náusea e vômito severos. Ações de incentivo a diurese (com medições da quantidade ingerida e eliminada) podem auxiliar na promoção da eliminação do fármaco. Hemodiálise pode ser valiosa em alguns pacientes.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.1300.0175

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP n° 5.854

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis S.p.A

Località Valcanello

03012 Anagni - Itália

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB010705H

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0600130/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2013	24/07/2013	- Dizeres Legais
NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2013	25/07/2013	Submissão apenas para inclusão do Anexo B.