

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

Rifaldin®**rifampicina****Uso adulto e pediátrico****Uso oral****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Cápsulas 300 mg – cartucho contendo 6 cápsulas.

COMPOSIÇÃO**Cada cápsula contém:**

rifampicina 300 mg
excipientes q.s.p.....1 cápsula
contém: amido de milho e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Rifaldin® é um medicamento que apresenta propriedades antibacterianas, sendo indicado no tratamento de infecções causadas por germes sensíveis a rifampicina.

Cuidados de armazenamento: Rifaldin® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e proteger da luz.

Prazo de validade: Vide cartucho. Verifique sempre o prazo de validade do medicamento antes de usá-lo. Nunca use medicamentos com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde. 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.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A sua administração deve ser feita preferencialmente em jejum, pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições.

Interrupção do tratamento: Não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: rubor, coceira, urticária, perda de apetite, náusea, vômito, desconforto abdominal, diarreia, alterações sangüíneas e distúrbios no ciclo menstrual. Pessoas que tomam este medicamento de forma intermitente podem experimentar sintomas semelhantes aos de uma

gripe, dificuldade em respirar, pressão baixa, hemorragia ou hematomas não habituais.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico caso esteja tomando outros medicamentos. Os anticoncepcionais orais podem não ser eficazes durante o tratamento, portanto, utilize outro método para evitar a gravidez. Evite tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento. A rifampicina pode causar coloração avermelhada da urina, escarro e lágrimas. Evite o uso de lentes de contato gelatinosas, pois elas podem ficar permanentemente manchadas. Poderá ocorrer interferência nos resultados e em testes de diagnósticos durante a administração de Rifaldin®.

Contra-indicações e precauções: Rifaldin® só deve ser utilizado durante a gravidez e ou amamentação se o benefício potencial à paciente superar o risco potencial ao feto/criança. Rifaldin® é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula e quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Os microorganismos 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

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.

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

A farmacocinética de Rifaldin® em crianças foi similar à de adultos.

Em indivíduos sadios, 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.

Após a absorção, Rifaldin® é rapidamente eliminado na bile e atinge a circulação enteroepática. 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 imunossupresivo 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 estreptomycin, Rifaldin®, isoniazida e pirazinamida.

INDICAÇÕES

No tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à rifampicina.

CONTRA-INDICAÇÕES

Rifaldin® está contra-indicado a pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer rifamicina.

Rifaldin® está contra-indicado quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir (ver item Interações Medicamentosas).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Hepáticas:

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.

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 (ver item 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.

Adultos sob tratamento de tuberculose com Rifaldin® deverão realizar testes no estado basal para avaliação de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, contagem sangüínea 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 porfíria 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.

Uso na 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 apareça 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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. Conseqüentemente, 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.: disopiramida, 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 (sulfoniluréias), 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 atovaquone 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 do 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 contra-indicado (ver item Contra-Indicações).

Interferência com exames laboratoriais e testes diagnósticos:

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 item 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.

REAÇÕES ADVERSAS

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 severas) 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 item 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, cefaléia, tontura e dor óssea; respiração curta e ofegante; redução da pressão sangüínea e choque; anafilaxia; anemia hemolítica aguda; insuficiência renal aguda geralmente devido à necrose tubular aguda ou nefrite intersticial aguda.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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:

ADULTOS: 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.

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.

SUPERDOSAGEM

Sinais e sintomas:

Náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido, cefaléia 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.

PACIENTES IDOSOS

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

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

MS 1.1300.0175
Farm. Resp.: Antonia A Oliveira
CRF-SP 5.854

Fabricado por:
Gruppo Lepetit S.r.l.
Località Valcanello
03012 Anagni - Itália

Registrado, importado e embalado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano – São Paulo
CEP 08613-010
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23
® Marca Registrada
IB010705F

 **Atendimento ao Consumidor 0800-7030014**
www.sanofi-aventis.com.br

Nº do lote, data de fabricação e vencimento: vide cartucho.