

RIFALDIN[®]

(rifampicina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Dura

300 mg

RIFALDIN®

rifampicina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 300 mg: embalagem com 6 cápsulas.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 300 mg de rifampicina.
Excipientes: amido de milho e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

No tratamento das infecções causadas por microrganismos 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 de tratamento é de 6 meses (**Havliř & 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) têm-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 em 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, 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 administrada no primeiro mês 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 sobrevivência pode estar associada positivamente com o uso de esteroides (**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 foi associado 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 rifampicina (**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 mês 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 à 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 metilina (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 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 mês 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 ocorrido 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 ao cloranfenicol tópico. Em ambos, 8 e 21 dias, as amostras 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 considerada o medicamento de escolha para a profilaxia da doença meningocócica e deve ser administrada o mais cedo possível após confirmação do diagnóstico.

O tratamento de escolha para tratar *Neisseria meningitidis* em moradores, cuidadores dia e creche 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 da *Neisseria meningitidis* nos contatos domiciliares, cuidadores dia e creche 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 à 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 à 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 momento 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) foram eficazes 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-lactamato, foi eficaz na cura da endocardite estafilocócica da prótese valvar secundária ao *S. epidermidis* resistente à 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 microrganismos 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 penicilinasas 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.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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.

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

POPULAÇÃO ESPECIAL: A farmacocinética de RIFALDIN em crianças foi similar à de adultos.

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 é contraindicado a pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer rifampicina.
- RIFALDIN é contraindicado quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir (vide “Interações Medicamentosas”).
- Administração concomitante com lurasidona, uma vez que diminui acentuadamente a exposição da lurasidona em comparação com a utilização de lurasidona isoladamente (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.

Casos de lesão hepática induzida por drogas, incluindo casos fatais (especialmente quando usado em combinação com outros medicamentos anti-tuberculose), foram relatados em pacientes tratados com RIFALDIN com um início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas, icterícia colestática, hepatite, hepatotoxicidade, lesão hepatocelular e lesão hepática mista. A maioria dos pacientes se recuperaram após a descontinuação do tratamento com esse medicamento, no entanto, pode ocorrer progressão para insuficiência hepática aguda que requer transplante hepático. O mecanismo da lesão hepática induzida por RIFALDIN não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imuno-alérgico ou toxicidade direta de produtos metabólicos. Os pacientes devem ser instruídos a contatar o seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes o uso desse medicamento deve ser interrompido e a função hepática deve ser avaliada. RIFALDIN não deve ser reintroduzido em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com esse medicamento para os quais nenhuma outra causa de lesão hepática tenha sido determinada.

Reações imunológicas/anafiláticas

Devido à 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 monitorados. Os pacientes devem ser advertidos contra a interrupção do tratamento devido à possibilidade destas reações ocorrerem.

Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga (SHSD - Síndrome DRESS)

Durante o tratamento da tuberculose (TB), foram observadas reações severas de hipersensibilidade sistêmica, incluindo casos fatais, tais como Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga (SHSD - Síndrome de DRESS) (vide “Reações Adversas”). É importante observar que as manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre, linfadenopatia ou anormalidades biológicas (incluindo eosinofilia e anormalidades hepáticas) podem aparecer mesmo quando o rash não é evidente. Caso tais sinais e sintomas estejam presentes, o paciente deve ser orientado a consultar imediatamente seu médico. O tratamento com RIFALDIN deve ser descontinuado se uma etiologia alternativa para os sinais e sintomas não possa ser estabelecida.

Reações cutâneas bolhosas graves

Casos graves de reações cutâneas bolhosas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), foram relatados com rifampicina. Se estiverem presentes sintomas ou sinais de PEGA, SSJ ou NET, o tratamento com rifampicina deve ser descontinuado imediatamente.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/ Pneumonite

Há relatos de DPI ou pneumonite em pacientes que fizeram uso de RIFALDIN para o tratamento de tuberculose. DPI/pneumonite é um distúrbio potencialmente fatal. Uma avaliação cuidadosa de todos os pacientes com um início agudo e/ou que apresentaram piora inexplicada dos sintomas pulmonares (dispneia acompanhada de tosse seca) e surgimento de febre deve ser realizada para confirmar o diagnóstico de DPI/pneumonite. Se a DPI/pneumonite for diagnosticada, o uso de RIFALDIN deve ser interrompido permanentemente em caso de manifestações graves (insuficiência respiratória e síndrome de angústia respiratória aguda) e o tratamento adequado deve ser iniciado conforme necessário.

Os pacientes devem ser orientados a contatarem o médico se apresentarem prurido, fraqueza, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, amarelamento dos olhos ou da pele ou urina escura. Esses sintomas podem estar relacionados a uma lesão hepática grave.

Reação paradoxal ao medicamento

Após a melhora inicial do tratamento da tuberculose com RIFALDIN, os sintomas podem piorar novamente. Em pacientes afetados, foi detectada a piora clínica ou radiológica das lesões tuberculosas existentes ou o desenvolvimento de novas lesões. Essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do tratamento para tuberculose. A causa dessa reação paradoxal ainda não está clara, mas uma reação imunológica exagerada é suspeitada como uma causa possível. No caso de suspeita de uma reação paradoxal, a terapia sintomática para suprimir a reação imune exagerada deve ser iniciada, se necessário. Além disso, a continuação da terapia combinada para tuberculose é recomendada. Os pacientes devem procurar o médico imediatamente se os seus sintomas piorarem. Os sintomas que ocorrem geralmente são específicos dos tecidos afetados. Os possíveis sintomas gerais incluem tosse, febre, cansaço, falta de ar, dor de cabeça, perda de apetite, perda de peso ou fraqueza (vide “Reações adversas”).

Microangiopatia trombótica

Casos de microangiopatia trombótica (MAT), manifestados como púrpura trombocitopênica trombótica (PPT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo casos fatais, foram relatados com o uso de RIFALDIN. Se os resultados laboratoriais ou clínicos associados à MAT ocorrem em um paciente que recebe RIFALDIN, o tratamento deve ser interrompido e deve ser realizada uma avaliação completa da MAT, incluindo níveis plaquetários, função renal, desidrogenase láctica sérica (DHL) e um esfregaço de sangue para esquistócitos (fragmentação de eritrócitos). A atividade ADAMTS13 e a determinação de anticorpos anti-ADAMTS13 devem ser concluídas. Se o anticorpo anti-ADAMTS13 for elevado em conjunto com uma baixa atividade de ADAMTS13, o tratamento com RIFALDIN não deve ser retomado e os pacientes devem ser tratados em conformidade (considerar a plasmaferese).

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 (amarelada, alaranjada, avermelhada, amarronzada) nos dentes, urina, suor, escarro e lágrimas e o paciente deve ser alertado sobre este fato.

Lentes de contato gelatinosas foram manchadas permanentemente.

RIFALDIN é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos e, portanto, pode concomitantemente diminuir ou aumentar a exposição, segurança e a eficácia de fármacos (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, os pacientes devem ser avisados para não tomar qualquer outro medicamento sem orientação médica.

A rifampicina pode causar coagulopatia dependente da vitamina K e hemorragia severa (vide “Reações Adversas”). Recomenda-se a monitorização da ocorrência de coagulopatia em pacientes particularmente com risco de sangramento. A administração de vitamina K suplementar deve ser considerada quando apropriado (deficiência de vitamina K, hipoprotrombinemia).

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 descontinuado.

Casos de colestase leve a grave foram relatados com a terapia com rifampicina. Os pacientes devem ser instruídos a contatar seu médico imediatamente se apresentarem sintomas como coceira, fraqueza, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, amarelamento dos olhos ou da pele ou urina escura. Se a colestase for confirmada, RIFALDIN deve ser descontinuado.

Pacientes Idosos

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

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”).

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.

O uso concomitante de rifampicina com outros antibióticos causadores de coagulopatia dependente de vitamina K, como a cefazolina (ou outras cefalosporinas com cadeia lateral de N-metil-tiotetrazol) deve ser evitado, uma vez que pode levar a distúrbios de coagulação severos, que podem resultar em desfecho fatal (especialmente com doses elevadas).

Medicamento-medicamento

EFEITO DE RIFALDIN EM OUTROS MEDICAMENTOS

Indução de Enzimas Metabolizadoras e Transportadores de Fármacos

RIFALDIN é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos. As enzimas e transportadores conhecidos por serem afetados por RIFALDIN incluem citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4, UDP-glucuroniltransferases (UGT), sulfotransferases, carboxilesterases e transportadores incluindo P-glicoproteína (P-gp) e proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2). A maioria dos medicamentos são substratos para uma ou mais dessas vias enzimáticas ou transportadores, e essas vias podem ser induzidas por RIFALDIN simultaneamente. Portanto, RIFALDIN pode acelerar o metabolismo e diminuir a atividade de certos medicamentos coadministrados ou aumentar a atividade de um pró-fármaco coadministrado (quando a ativação metabólica é necessária), e apresentar potencial para perpetuar interações medicamentosas clinicamente importantes contra muitos medicamentos e em

muitas classes de medicamentos (Tabela 1). Para manter níveis sanguíneos terapêuticos ótimos, as doses dos medicamentos podem requerer ajustes quando a administração for iniciada ou interrompida concomitantemente com RIFALDIN. A tabela seguinte fornece exemplos do efeito indutor da rifampicina sob a exposição das enzimas metabolizadoras dos fármacos e fármacos que são substratos de transportadores.

Tabela 1 Efeito da coadministração de rifampicina com medicamentos ou classes de medicamentos

Medicamentos ou Classe de Medicamentos	Efeito	Comentários
medicamentos antirretrovirais (por exemplo, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)	↓ exposição do antirretroviral	<p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição à zidovudina (AUC) em 47% via indução de caminhos de metabolismo de glucuronidação e aaminação de zidovudina.</p> <p>A rifampicina 600mg diariamente reduziu a exposição ao saquinavir (AUC) em 70% em voluntários saudáveis e em 47% em pacientes infectados com HIV, provavelmente por meio da indução de CYP3A4 e, possivelmente, da via P-gp.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição ao efavirenz (AUC) em 60% principalmente por meio da indução do efavirenz pela via 8-hidroxilação mediada pela CYP2B6 (vide “Contraindicações”).</p>
medicamentos antiviral para hepatite-C (por exemplo, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	↓ exposição do medicamento antiviral para hepatite C	<p>Os antivirais para hepatite C são eliminados por várias enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos que são susceptíveis à indução por doses múltiplas de rifampicina.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de daclatasvir em 79%, simeprevir em 48%, sofosbuvir em 77% e telaprevir em 92%, em comparação com indivíduos controles.</p> <p>O uso concomitante de medicamentos antivirais para hepatite C e rifampicina deve ser evitado.</p>
contraceptivos hormonais sistêmicos, incluindo estrogênios e progestinas	↓ exposição do contraceptivo	<p>O tratamento com rifampicina reduz a exposição sistêmica de contraceptivos orais.</p> <p>Os pacientes que usam anticoncepcionais hormonais sistêmicos devem ser orientados a mudar para métodos não hormonais de contracepção durante a terapia com rifampicina.</p>
Mifepristona	↓ exposição à mifepristona	<p>A rifampicina demonstrou diminuir a exposição (AUC) da mifepristona em 6,3 vezes e seus metabólitos 22-hidroxi mifepristona e N-desmetil mifepristona em 20 vezes e 5,9 vezes, respectivamente. Portanto, pode-se esperar uma eficácia reduzida quando a mifepristona é administrada concomitantemente com um indutor potente do CYP, como a rifampicina.</p>

enalapril	↓ exposição do metabolito ativo do enalapril	Os ajustes de dose devem ser feitos se indicado com base na condição clínica do paciente.
anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína)	↓ exposição da fenitoína	A fenitoína é metabolizada principalmente pela CYP2C9/2C19. A rifampicina 450 mg diariamente duplicou a depuração da fenitoína e reduziu a meia-vida em cerca de 50%.
antiarrítmicos (por exemplo, disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocinida)	↓ exposição dos fármacos antiarrítmicos	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de mexiletina em 41%, quinidina em cerca de 80%, propafenona em 87% e tocinida em 25%.
antiestrógenos (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno)	↓ exposição do tamoxifeno e do toremifeno	O tamoxifeno e o toremifeno são predominantemente substratos da CYP3A4. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição sistêmica (AUC) do tamoxifeno em 86% e de toremifeno em 87%.
antipsicóticos (por exemplo, haloperidol)	↓ exposição do haloperidol	A coadministração de rifampicina a pacientes esquizofrênicos que receberam haloperidol, reduziu as concentrações mínimas de haloperidol em até 70%.
Lurasidona	↓ exposição de lurasidona	Foi demonstrado que a rifampicina 600 mg reduz a exposição sistêmica (AUC) da lurasidona em 81%. Portanto, pode-se esperar uma exposição marcadamente reduzida à lurasidona quando a lurasidona é administrada concomitantemente com um indutor da CYP3A4, como a rifampicina (vide “Contraindicações”).
anticoagulantes orais (por exemplo, varfarina)	↓ exposição da varfarina	A S-varfarina é um substrato de índice clínico da CYP2C9. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de S-varfarina em 74%.
antifúngicos (por exemplo, caspofungina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol)	↓ exposição do antifúngico	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição ao fluconazol (AUC) em aproximadamente 23%, ao itraconazol em 88% e ao cetoconazol em cerca de 80%. Após duas semanas de administração repetida de rifampicina, os níveis mínimos de caspofungina foram 30% mais baixos do que nos indivíduos adultos que receberam caspofungina em monoterapia.
barbitúricos	↓ exposição do barbitúrico	A rifampicina mostrou aumentar a depuração metabólica do hexobarbital em 2 a 3 vezes em voluntários saudáveis e pacientes, e reduzir significativamente a meia-vida do hexobarbital.
beta bloqueadores	↓ exposição do beta bloqueador	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de metoprolol em 33% e aumentou a depuração de propranolol em 169%.

benzodiazepinas (por exemplo, diazepam)	↓ exposição do diazepam	A rifampicina 600 e 1200 mg diariamente aumentou a depuração do diazepam em 60% e 98%, respectivamente.
medicamentos relacionados à benzodiazepina (por exemplo, zopiclona, zolpidem)	↓ exposição da zopiclona e do zolpidem	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) da zopiclona em 82% e do zolpidem em 27%.
bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, diltiazem, nifedipino, verapamil)	↓ exposição do bloqueador de canais de cálcio	Os bloqueadores dos canais de cálcio são principalmente substratos da CYP3A4. A rifampicina 1200 mg administrada como uma dose oral única 8 h antes de administrar uma única dose oral de nifedipino 10 mg, reduziu a exposição ao nifedipino (AUC) em 64%. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de verapamil em 93%.
cloranfenicol	↓ exposição do cloranfenicol	Em duas crianças tratadas concomitantemente com cloranfenicol intravenoso e rifampicina, o pico da concentração séricas de cloranfenicol foi reduzido em 85,5% em um paciente e em 63,8% no outro.
claritromicina	↓ exposição da claritromicina	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu acentuadamente as concentrações plasmáticas da claritromicina e aumentou as concentrações dos metabolitos da claritromicina.
corticosteroides	↓ exposição dos corticosteroides	Numerosos casos aparecem na literatura descrevendo uma diminuição no efeito do glicocorticoide quando a rifampicina é utilizada simultaneamente. A literatura contém relatos de crise adrenal aguda ou insuficiência adrenal induzida pela combinação de rifampicina-isoniazida-etambutol ou rifampicina-isoniazida em pacientes com doença de Addison. Em pacientes que receberam rifampicina concomitante, a AUC da prednisolona foi reduzida em 48% a 66% e a depuração foi aumentada em 45% a 91%.
glicosídeos cardíacos	↓ exposição dos glicosídeos cardíacos	A digoxina é um substrato de índice clínico para a atividade P-gp. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a biodisponibilidade da digoxina oral em 30% e aumentou o conteúdo intestinal P-gp 3,5 vezes, o que está relacionado à AUC após a digoxina oral. Vários relatórios foram publicados sobre a interação da digitoxina com a rifampicina. Diminuição dos níveis séricos de digitoxina foi observada durante a terapia anti-tuberculose com rifampicina-isoniazida-etambutol ou com rifampicina isoladamente; os níveis séricos da digitoxina diminuíram 53% e 54%, respectivamente.
clofibrato	↓ exposição do clofibrato	A rifampicina 600 mg diariamente reduziu significativamente as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio do principal metabolito circulante do clofibrato, o ácido clorofenoxiisobutírico (CPIB), de 50 µg/mL para 33 µg/mL. Embora a meia-vida plasmática do CPIB de sujeitos individuais tenha diminuído durante o

		tratamento com rifampicina, a alteração não foi significativa.
dapsona	↓ exposição da dapsona	Foi demonstrado “in vivo” que a rifampicina é um forte indutor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e um indutor moderado da CYP2B6. A rifampicina também demonstrou aumentar a depuração da dapsona e da produção do metabolito de hidroxilamina da dapsona, o que poderia aumentar o risco de metemoglobinemia.
doxiciclina	↓ exposição da doxiciclina	Em um grupo de pacientes hospitalizados, a rifampicina (10 mg/kg diariamente) reduziu a exposição (AUC) da doxiciclina em cerca de 50%.
fluoroquinolonas	↓ exposição da fluoroquinolona	A rifampicina 900 mg diariamente reduziu modestamente a AUC do pefloxacina em cerca de 35%. A rifampicina 450 mg a 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) do moxifloxacino em cerca de 30%.
agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias)	↓ exposição da sulfonilureia	As sulfonilureias são principalmente substratos da CYP2C9. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) da glibenclamida em 39% e da glipizida em 22%, e reduziu a meia-vida de ambos os medicamentos. É provável que o efeito de redução da glicose no sangue da gliburida seja reduzido durante o tratamento concomitante com rifampicina.
agentes imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimo)	↓ exposição da ciclosporina e ao tacrolimo	A ciclosporina e o tacrolimo são substratos da CYP3A4 e P-gp. Em 6 voluntários saudáveis, a biodisponibilidade oral da ciclosporina foi reduzida de 33% para 9% com a coadministração de rifampicina 600 mg diariamente. Em 4 pacientes com transplantes de rim, a coadministração de rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição da ciclosporina (AUC) em aproximadamente 60%. Em 6 voluntários saudáveis, a biodisponibilidade oral do tacrolimo foi reduzida em 51% com a coadministração de rifampicina 600 mg diariamente pela indução da CYP3A4 e P-gp.
irinotecano	↓ exposição do metabolito ativo do irinotecano	O irinotecano é amplamente metabolizado por vários sistemas enzimáticos, incluindo carboxilesterases, UGT e CYP3A4. A rifampicina 450 mg diariamente foi administrada a um paciente como parte do regime antibiótico incluindo isoniazida (300 mg/dia) e estreptomicina (0,5 g/dia IM). Embora não tenha havido alterações na exposição ao irinotecano (AUC), a exposição do metabolito ativo do irinotecano (AUC) diminuiu em 20% e seu metabolito glucuronídeo, diminuiu em

		58,8%, possivelmente por meio da indução da CYP3A4.
levotiroxina	↓ exposição da levotiroxina	A rifampicina 600 mg diariamente foi administrada a um paciente previamente tratado com levotiroxina. Aproximadamente 2 semanas após o início da rifampicina, a concentração de hormônio estimulante da tireoide (TSH) aumentou em 202% em comparação com a concentração pré-tratamento. A concentração de TSH voltou ao normal 9 dias após a descontinuação da rifampicina.
losartana	↓ exposição da losartana e dos metabolitos ativos	A losartana é metabolizado pela CYP2C9 e CYP3A4 a um metabolito ativo, E3174, que possui maior atividade anti-hipertensiva do que o composto original. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) da losartana em 35% e do E3174, em 40%. A depuração oral da losartana foi aumentada em 44%. Os valores de meia-vida de ambos os compostos foram diminuídos em 50%.
analgésicos narcóticos	↓ exposição dos analgésicos narcóticos	Vários estudos e relatos de casos foram analisados entre a rifampicina e analgésicos opioides. A rifampicina 600 mg diariamente diminuiu a AUC média para a oxicodona oral e IV em 53% e 86% respectivamente, enquanto a biodisponibilidade média da oxicodona oral diminuiu em 70%. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a Cmax da morfina em 41% e a AUC, em 28%. Usando o teste de pressão a frio para determinar a sensação de dor, a administração de rifampicina não interferiu no efeito analgésico da morfina.
metadona	↓ exposição da metadona	A metadona é predominantemente metabolizada pela CYP2B6 e CYP3A4. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a biodisponibilidade da metadona oral de 70% para 50%.
praziquantel	↓ exposição do praziquantel	O praziquantel é amplamente metabolizado por enzimas CYP. A rifampicina 600 mg diariamente reduziu as concentrações plasmáticas de praziquantel para níveis abaixo detectáveis em 7 de 10 indivíduos recebendo praziquantel como dose única; dos 3 indivíduos com concentrações detectáveis, a exposição ao praziquantel (AUC) foi reduzida em 85%. No mesmo estudo, a rifampicina reduziu as concentrações de praziquantel de doses múltiplas abaixo dos níveis detectáveis em 5 de 10 indivíduos; dos 5 indivíduos com concentrações detectáveis, a exposição ao praziquantel foi reduzida em 80%.

quinina	↓ exposição da quinina	<p>A quinina é principalmente metabolizada pela CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente aumentou a depuração da quinina em 6,9 vezes e reduziu a exposição (AUC) e meia-vida da quinina.</p>
antagonistas seletivos do receptor 5-HT3 (por exemplo, ondansetrona)	↓ exposição da ondansetrona	<p>A ondansetrona é metabolizada por múltiplas enzimas CYP.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) de ondansetrona administrada por via oral em 65% em comparação com o placebo e a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) em 38%.</p> <p>A biodisponibilidade oral da ondansetrona foi reduzida de 60% para 40%.</p>
estatinas metabolizadas pela CYP3A4 (por exemplo, sinvastatina)	↓ exposição da sinvastatina	<p>A sinvastatina é um substrato de índice clínico da CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição da sinvastatina (AUC) em 87% em comparação ao placebo. Como a meia-vida de eliminação da sinvastatina não foi afetada pela rifampicina, a indução do metabolismo de primeira passagem mediada pela CYP3A4 da sinvastatina no intestino e no fígado provavelmente explica essa interação.</p>
telitromicina	↓ exposição da telitromicina	<p>A telitromicina é metabolizada principalmente pela CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição da telitromicina (AUC) em 86%</p>
teofilina	↓ exposição da teofilina	<p>A teofilina é um inibidor do índice clínico da CYP1A2.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente aumentou a depuração da teofilina em 40%, reduziu a exposição à teofilina (AUC) em 27% e reduziu a meia-vida de eliminação em 30%.</p>
tiazolidinedionas (por exemplo, rosiglitazona)	↓ exposição da rosiglitazona	<p>A rosiglitazona é principalmente metabolizada pela CYP2C8 e, em menor grau, pela CYP2C9.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente aumentou a depuração oral aparente da rosiglitazona em 3 vezes, reduziu a exposição da rosiglitazona (AUC) em 65%, e reduziu a meia-vida de eliminação de 3,9 para 1,5 h.</p>

antidepressivos tricíclicos (por exemplo, nortriptilina)	↓ exposição da nortriptilina	A rifampicina 600 mg diariamente como parte de um regime de tratamento da tuberculose que incluía isoniazida 300 mg diariamente, pirazinamida 500 mg 3x por dia e 25 mg de piridoxina, estava associada a doses mais elevadas do que o esperado de nortriptilina para obter um nível de fármaco terapêutico. Após a descontinuação da rifampicina, o paciente tornou-se sonolento e os níveis séricos de nortriptilina subiram precipitadamente (3 vezes) na faixa tóxica.
clopidogrel	↑ exposição dos metabolitos ativos	RIFALDIN induz fortemente a CYP2C19, resultando em um aumento do nível de metabolito ativo do clopidogrel e inibição plaquetária, o que pode em particular potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de clopidogrel e rifampicina deve ser desencorajado.

↓: diminuição; ↑ : aumento

EFEITO DE OUTROS MEDICAMENTOS SOBRE RIFALDIN

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.

O uso concomitante de paracetamol com rifampicina pode aumentar o risco já conhecido de hepatotoxicidade em relação a cada droga.

OUTRAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RIFALDIN

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

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 “Advertências e Precauções”). 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 opioides 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 opioides.

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

A administração de RIFALDIN deve ser feita preferencialmente em jejum, pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as 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 e 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 ser sempre associado ao menos a outro tuberculostático.

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.

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

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

Reação desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Desconhecido: colite pseudomembranosa, influenza.

Distúrbios sanguíneos e linfáticos

Comum: trombocitopenia com ou sem púrpura, geralmente associada ao tratamento intermitente, porém é reversível com a descontinuação do fármaco assim que ocorrer púrpura.

Incomum: leucopenia.

Desconhecido: microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada, eosinofilia, agranulocitose, anemia hemolítica, distúrbios de coagulação dependentes da vitamina K.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecido: reação anafilática.

Distúrbios endócrino

Desconhecido: foi observada insuficiência adrenal em pacientes com comprometimento da função adrenal.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Desconhecido: redução do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecido: distúrbios psicóticos.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura.

Desconhecido: foram relatados casos de hemorragia cerebral e morte quando a administração de RIFALDIN foi mantida ou recomeçada após o aparecimento de púrpura.

Distúrbios oculares

Desconhecido: coloração da lágrima.

Distúrbios vasculares

Desconhecido: choque, rubor, vasculite, sangramento.

Distúrbios respiratórios torácicos e mediastinais

Desconhecido: doença pulmonar intersticial (DPI), dispneia, chiado, coloração da saliva.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: náusea, vômito.

Incomum: diarreia.

Desconhecido: distúrbios gastrointestinais, desconforto abdominal, coloração nos dentes (que pode ser permanente).

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido: lesão hepática induzida por drogas (incluindo casos fatais, especialmente quando usado em combinação com outros medicamentos anti-tuberculose), hepatite, hiperbilirrubinemia (vide “Advertências e Precauções”) e colestase (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Desconhecido: eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga (SHSD - Síndrome DRESS), reações cutâneas, coceira e coceira com erupção cutânea, urticária, dermatite alérgica, penfigóide.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

Desconhecido: fraqueza muscular, miopatia, dor óssea.

Distúrbios renais e urinários

Desconhecido: lesão renal aguda geralmente devido à necrose tubular aguda ou nefrite tubulointersticial, cromaturia.

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Desconhecido: hemorragia pós-parto, hemorragia materno-fetal.

Distúrbios no sistema reprodutor e mama

Desconhecido: distúrbios menstruais.

Distúrbios congênitos, familiares e genéticos

Desconhecido: porfiria.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Muito comum: febre, calafrios.

Desconhecido: reação medicamentosa paradoxal (a recorrência ou aparecimento de novos sintomas, sinais físicos e radiológicos em um paciente que já havia apresentado melhora com o tratamento anti-tuberculose apropriado é chamado de reação paradoxal, que é diagnosticada após excluir a má adesão do paciente ao tratamento, resistência medicamentosa, efeitos adversos de terapia antitubercular, infecções bacterianas/fúngicas secundárias), edema.

Investigações

Comum: aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de aspartato aminotransferase e aumento de alanina aminotransferase.
Desconhecido: redução da pressão arterial, aumento da creatinina sanguínea, aumento de enzimas hepáticas.

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

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.

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

MS 1.8326.0374

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado, Importado e Embalado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi S.r.l.

Località Valcanello

03012 - Anagni – Itália

IB071223



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/01/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0600130/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2013	0600130/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
25/07/2013	0604016/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2013	0604016/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2013	Envio do Anexo B na inclusão inicial de texto de bula no dia 24/07/2013	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
23/04/2014	0304946/14-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2014	0304946/14-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
28/10/2015	0948771/15-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	0948771/15-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
26/08/2016	2225382/16-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2225382/16-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
07/03/2017	0360882/17-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2017	0360882/17-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2017	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6

							ADVERSAS		
02/06/2017	1085163/17-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	1085163/17-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2017	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
29/11/2017	2245415/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2017	2245415/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/11/2017	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
19/12/2017	2300949/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2017	2300949/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2017	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6

							PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
06/03/2018	0170958/18-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2018	0170958/18-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
28/06/2018	0516856/18-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	0516856/18-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
10/10/2018	0983814/18-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	0983814/18-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
17/01/2019	0049588/19-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	17/01/2019	0049588/19-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	17/01/2019	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/04/2019	0382046/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2019	0382046/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
05/12/2019	3361338/19-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	0629762/19-5	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	02/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VP S	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
07/04/2020	1048567/20-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2020	0753038/20-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	12/03/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VP S	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
18/05/2020	1554943/20-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2020	1554943/20-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VP S	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

21/07/2020	2371739/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/07/2020	2371739/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/07/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
09/09/2020	3055324/20-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2020	3055324/20-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2020	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
23/02/2021	0723448/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	0723448/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
11/03/2021	0957171/21-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2021	0957171/21-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
06/07/2021	2624429/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/07/2021	2624429/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/07/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDIAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
08/11/2021	4403671/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/11/2021	4403671/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/11/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDIAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

01/02/2022	0404278/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VP DIZERES LEGAIS VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
25/05/2023	0533724/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/05/2023	0533724/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/05/2023	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
01/11/2023	1200098/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2023	1200098/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2023	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 6
08/01/2024	0020631/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2023	1353051/23-8	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	13/12/2023	VP/VPS Dizeres Legais	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 6

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 6
---	---	---	---	---	---	---	--	--------	---