

FURP-RIFAMPICINA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Cápsula

300 mg



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-RIFAMPICINA 300 mg Cápsula

rifampicina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Cápsula

✓ Caixa com 500 cápsulas – Embalagem com 10 cápsulas de 300 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 300 mg de rifampicina.

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

No tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à rifampicina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tuberculose (TB)

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

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

O tratamento da TB extrapulmonar 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 extrapulmonar, incluindo a meningite tuberculosa e TB miliar, uma condição que habitualmente não é considerada como sensível à quimioterapia de curta duração. Durante o tratamento de curta duração com rifampicina e isoniazida foi alcançada uma taxa global de sucesso de 95%. O regime de curta duração na doença recém-diagnosticada e na doença suscetível ao medicamento consistiu de isoniazida 300 mg e rifampicina 600 mg ao dia, durante um mês, seguido por isoniazida 900 mg e rifampicina 600 mg duas vezes por semana nos 8 meses restantes. Este estudo também demonstrou que a drenagem precoce e o debridamento completo do material necrótico nas lesões ósseas podem intensificar a cicatrização (**Dutt et al, 1986**). Em um estudo referente à duração ideal do tratamento da linfadenite cervical tuberculosa, os autores concluíram que o período de 6 meses é provavelmente suficiente. As doses de rifampicina usadas foram de 10 a 15 mg/kg/dia, ou 450 mg/dia (para pessoa com peso inferior a 50 kg), ou 600 mg/dia (para pessoas com peso igual ou superior a 50 kg). Os medicamentos usados em combinação com a rifampicina incluíram a isoniazida, etambutol, pirazinamida e/ou estreptomicina (**van Loenhout-Rooyackers et al, 2000**).
- Crianças: Os resultados de um estudo em 214 crianças com TB do sistema nervoso central mostraram uma taxa de mortalidade de 23% apesar dos 12 meses de tratamento. A idade média das crianças era de 4,1 anos e 12% tinham histórico de imunização prévia com BCG. Os regimes iniciais do tratamento incluíam doses diárias de isoniazida (10 a 15 mg/kg), rifampicina (15 a 20 mg/kg) e estreptomicina (20 a 25 mg/kg) ou pirazinamida (25 a 35 mg/kg) nos 2 primeiros meses de tratamento. Isoniazida e rifampicina foram mantidas no período total de 12 meses. Dexametasona (0,3 a 0,5 mg/kg/dia) foi administrado no primeiro mês do tratamento. Quarenta por cento dos pacientes apresentaram recuperação completa, 7% tiveram atividade convulsiva residual, e 31% apresentaram sequela no desenvolvimento. Os autores observaram que a terapia precoce pode minimizar a incidência de sequelas 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 a 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 rifamicina (**Anon, 2003**).

Tuberculose inativa

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

- Crianças: Em um estudo prospectivo, randomizado, controlado (n=926), os regimes de tratamento com isoniazida e rifampicina administrados por 3 ou 4 meses foram tão eficazes quanto o tratamento por 9 meses com isoniazida isoladamente

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

Hanseníase

Dapsona, rifampicina e clofazimina são os principais agentes usados para o tratamento da hanseníase lepromatosa (Anon, 2003). Por causa da resistência à dapsona, a rifampicina e a clofazimina são usadas em combinação com a dapsona para prevenir o desenvolvimento de resistência à droga e para reduzir a capacidade de contágio do paciente mais rapidamente (Pickering, 2003).

Em um estudo internacional, multicêntrico, controlado, simples-cego, 93 pacientes previamente não tratados com hanseníase lepromatosa receberam dapsona 50 mg/dia por via oral mais rifampicina 450 mg/dia por via oral ou dapsona (mesma dose) com 1200 mg de rifampicina uma vez por 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 significativa. 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 meticilina (Tunkel et al, 2004).

Meningite bacteriana, *Streptococcus pneumoniae*

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

Infecção pelo *Haemophilus influenzae*; Profilaxia

- Adultos: A Academia Americana de Pediatria recomendou a rifampicina para a profilaxia em todos os contatos domiciliares, incluindo adultos, naquelas casas com pelo menos um contato com menos de 48 meses de idade que não tenha sido imunizado com a vacina para o *Haemophilus b*. A dose para adultos é de 600 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante quatro dias. O caso em questão nessas famílias também deve receber profilaxia. A profilaxia deve ser iniciada durante a hospitalização e administrada imediatamente antes da alta hospitalar. O medicamento não é indicado para familiares nos quais todos 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. influenzae* B não elimina a perda de secreção nasofaríngea do *H. influenzae*, 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 tiverem 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. influenzae* e que causa conjuntivite é muitas vezes o precursor da Febre Purpúrica 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 a diabetes. Em um estudo aberto, 17 pacientes com osteomielite no pé receberam um ciclo de tratamento oral de 6 meses, com RFC 600 mg duas vezes ao dia, combinado com OFX 200 mg três vezes por dia. Todos os pacientes tinham diabetes melito não dependente de insulina, e 15 das 20 lesões foram classificadas com um escore de Wagner de 3. Mais de 85% das amostras ósseas de tecido ulcerado tinham culturas compatíveis com cocos gram-positivos. A mediana da duração do tratamento antibiótico foi de 6 meses. A cura da infecção ocorreu em 15 dos 17 (88,2%) e 12 dos 14 (85,7%) pacientes aos 3 e 6 meses, respectivamente; ao final do tratamento, o exame radio marcado revelou melhora ou normalização da captação óssea do radio marcador em 16 dos 17 (94%) pacientes. O tempo livre de recorrência da infecção foi mantido em 13 pacientes (76,5%) em acompanhamento médio de 22 meses após o término do tratamento. (Senneville et al, 2001).

Endocardite infecciosa

Uma revisão retrospectiva, pareada para controle, que avaliou o impacto da adição de rifampicina ao tratamento padrão da endocardite infecciosa (EI) em válvula cardíaca natural causada pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) em uma única instituição observou que uma mediana de duração mais longa da bacteremia e maior incidência de hepatotoxicidade entre os casos. A análise incluiu 42 casos de RI por *S. aureus* (excluindo a EI em válvula protética) tratados com a adição de rifampicina ao tratamento padrão e 42 controles que foram pareados pelo tempo de diagnóstico. Rifampicina foi administrada por uma mediana de 20 dias (limites, 14 a 48 dias), iniciada em média em 3 dias (limites, 0 a 19 dias) após o início do tratamento padrão; 16 dos 42 casos apresentavam bacteremia no momento em que a rifampicina foi iniciada.

Particularmente, significativamente mais casos que controles receberam gentamicina (81% vs 17). A duração total média da bacteremia foi mais longa nos casos (5,2 dias; limites, 1 a 26 dias) que nos controles (2,1 dias; limites, 1 a 8 dias).

Isolados com resistência a rifampicina se desenvolveram em 21% (n=9/42) dos casos. Nos pacientes que receberam rifampicina, houve mais casos de transaminases hepáticas elevadas (n=9) que nos controles (n=1). A saber, esta elevação ocorreu apenas nos pacientes com vírus da hepatite C que tinham elevações marginais das transaminases hepáticas no 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 a meticilina (Karchmer et al, 1983). Os aminoglicosídeos foram administrados simultaneamente em oito pacientes. Quando a rifampicina foi adicionada aos regimes com vancomicina foi observado aumento nas atividades bactericidas séricas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas e Espectro Antimicrobiano:

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

FURP-RIFAMPICINA é particularmente ativa contra organismos extracelulares que apresentam crescimento rápido, apresentando também atividade bactericida intracelular e contra *M. tuberculosis* de crescimento lento e intermitente.

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

FURP-RIFAMPICINA é ativa “in vitro” contra uma variedade de microrganismos 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 betalactâmico-resistentes são sensíveis à FURP-RIFAMPICINA.

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

ABSORÇÃO: A absorção de FURP-RIFAMPICINA é reduzida quando a mesma é ingerida com alimentos.

DISTRIBUIÇÃO: FURP-RIFAMPICINA é prontamente absorvida 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 FURP-RIFAMPICINA 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, FURP-RIFAMPICINA é rapidamente eliminada na bile e atinge a circulação entero-hepática. Durante este processo, FURP-RIFAMPICINA 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.

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

FURP-RIFAMPICINA 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 rifampicina 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 rifampicina foi administrada 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 rifampicina em coelhos, camundongos, ratos, cobaias, linfócitos humanos “in vitro” e humanos.

Rifampicina 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 rifampicina. Observou-se aumento na frequência de aberrações cromossômicas “in vitro” em linfócitos obtidos de pacientes tratados com combinações de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e combinações de estreptomicina, rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FURP-RIFAMPICINA está contraindicada a pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer rifamicina.

FURP-RIFAMPICINA está contraindicada quando administrada simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir (vide Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Em alguns casos, pode ocorrer hiperbilirrubinemia resultante da competição entre rifampicina 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 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 monitorizados. 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 FURP-RIFAMPICINA 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.

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.

Precauções

Adultos sob tratamento de tuberculose com FURP-RIFAMPICINA 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.

FURP-RIFAMPICINA 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 rifampicina como resultado da indução da delta-amino-levulínico-ácido-sintetase.

FURP-RIFAMPICINA 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.

FURP-RIFAMPICINA é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas e transportadores metabolizadores de fármacos e, portanto, pode concomitantemente diminuir a exposição 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 rifampicina em mulheres grávidas.

Rifampicina tem demonstrado ser teratogênica em roedores quando administrada em doses elevadas.

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

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

Portanto, FURP-RIFAMPICINA deve ser utilizada 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.

FURP-RIFAMPICINA é excretada no leite materno. Portanto, deve ser utilizada 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 FURP-RIFAMPICINA 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, FURP-RIFAMPICINA deve ser descontinuada.

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, FURP-RIFAMPICINA deve ser descontinuada.

Pacientes Idosos

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

Quando FURP-RIFAMPICINA é administrada concomitantemente com a combinação de saquinavir/ritonavir, o potencial para hepatotoxicidade é aumentado. Portanto, o uso concomitante de FURP-RIFAMPICINA com saquinavir/ritonavir é contraindicado (vide Contraindicações).

Quando FURP-RIFAMPICINA é administrada concomitantemente tanto com halotano como com isoniazida, o potencial para hepatotoxicidade é aumentado. O uso concomitante de FURP-RIFAMPICINA e halotano deve ser evitado. Pacientes recebendo tanto FURP-RIFAMPICINA 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 FURP-RIFAMPICINA EM OUTROS MEDICAMENTOS

Indução de Enzimas Metabolizadoras e Transportadores de Medicamentos

FURP-RIFAMPICINA é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas metabolizadoras e transportadoras de medicamentos. As enzimas e transportadores conhecidos por serem afetados por FURP-RIFAMPICINA 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 FURP-RIFAMPICINA simultaneamente. Portanto, FURP-RIFAMPICINA pode acelerar o metabolismo e reduzir a atividade de certos medicamentos coadministrados, 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 FURP-RIFAMPICINA.

A tabela seguinte fornece exemplos do efeito indutor da rifampicina sob a exposição das enzimas metabolizadoras de fármacos e dos fármacos substratos transportadores.

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

Medicamentos ou Classe de Medicamentos	Efeito	Comentários
---	---------------	--------------------

<p>medicamentos anti-retrovirais (por exemplo, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)</p>	<p>↓ exposição do anti-retroviral</p>	<p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição à zidovudina (AUC) em 47% via indução de caminhos de metabolismo de glucuronidação e aminação de zidovudina.</p> <p>A rifampicina 600 mg 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>
<p>medicamentos antiviral para hepatite-C (por exemplo, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)</p>	<p>↓ exposição do medicamento antiviral para hepatite C</p>	<p>Os antivirais para hepatite C são eliminados por várias enzimas e transportadores metabolizadores de medicamentos 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>
<p>contraceptivos hormonais sistêmicos, incluindo estrogênios e progestágenos</p>	<p>↓ exposição do contraceptivo</p>	<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>
<p>enalapril</p>	<p>↓ exposição do metabolito ativo do enalapril</p>	<p>Os ajustes de dose devem ser feitos se indicado com base na condição clínica do paciente.</p>
<p>anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína)</p>	<p>↓ exposição da fenitoína</p>	<p>A fenitoína é metabolizada principalmente pela CYP2C9/2C19.</p> <p>A rifampicina 450 mg diariamente duplicou a depuração da fenitoína e reduziu a meia-vida em cerca de 50%.</p>
<p>antiarrítmicos (por exemplo, disopirâmida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocinida)</p>	<p>↓ exposição dos fármacos antiarrítmicos</p>	<p>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%.</p>
<p>antiestrógenos (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno)</p>	<p>↓ exposição do tamoxifeno e do toremifeno</p>	<p>O tamoxifeno e o toremifeno são predominantemente substratos da CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a exposição sistêmica (AUC) do tamoxifeno em 86% e de toremifeno em 87%.</p>

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%.
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, 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%.
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	<p>A digoxina é um substrato de índice clínico para a atividade P-gp.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
clofibrato	↓ exposição do clofibrato	<p>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.</p>
dapsona	↓ exposição da dapsona	<p>Em estudo clínico a rifampicina 600 mg diariamente, aumentou o metabolismo da dapsona por meio da indução da CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4.</p>
doxiciclina	↓ exposição da doxiciclina	<p>Em um grupo de pacientes hospitalizados, a rifampicina (10 mg/kg diariamente) reduziu a exposição (AUC) da doxiciclina em cerca de 50%.</p>
fluoroquinolonas	↓ exposição da fluoroquinolona	<p>A rifampicina 900 mg diariamente reduziu modestamente a AUC do pefloxacina em cerca de 35%.</p> <p>A rifampicina 450 mg a 600 mg diariamente reduziu a exposição (AUC) do moxifloxacino em cerca de 30%.</p>
agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias)	↓ exposição da sulfonilureia	<p>As sulfonilureias são principalmente substratos da CYP2C9.</p> <p>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.</p>

<p>agentes imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimo)</p>	<p>↓ exposição da ciclosporina e ao tacrolimo</p>	<p>A ciclosporina e o tacrolimo são substratos da CYP3A4 e P-gp.</p> <p>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%.</p> <p>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.</p>
<p>irinotecano</p>	<p>↓ exposição do metabolito ativo do irinotecano</p>	<p>O irinotecano é amplamente metabolizado por vários sistemas enzimáticos, incluindo carboxilesterases, UGT e CYP3A4.</p> <p>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.</p>
<p>levotiroxina</p>	<p>↓ exposição da levotiroxina</p>	<p>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.</p>
<p>losartana</p>	<p>↓ exposição da losartana e dos metabolitos ativos</p>	<p>A losartana é metabolizado pela CYP2C9 e CYP3A4 a um metabolito ativo, E3174, que possui maior atividade anti-hipertensiva do que o composto original.</p> <p>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%.</p>
<p>analgésicos narcóticos</p>	<p>↓ exposição dos analgésicos narcóticos</p>	<p>Vários estudos e relatos de casos foram analisados entre a rifampicina e analgésicos opioides.</p> <p>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.</p>

metadona	↓ exposição da metadona	<p>A metadona é predominantemente metabolizada pela CYP2B6 e CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg diariamente reduziu a biodisponibilidade da metadona oral de 70% para 50 %.</p>
praziquantel	↓ exposição do praziquantel	<p>O praziquantel é amplamente metabolizado por enzimas CYP.</p> <p>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%.</p> <p>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%.</p>
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	A teofilina é um inibidor do índice clínico da CYP1A2. 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%.
tiazolidinedionas (por exemplo, rosiglitazona)	↓ exposição da rosiglitazona	A rosiglitazona é principalmente metabolizada pela CYP2C8 e, em menor grau, pela CYP2C9. 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.
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.

↓: diminuição

EFEITO DE OUTROS MEDICAMENTOS SOBRE FURP-RIFAMPICINA

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

OUTRAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM FURP-RIFAMPICINA

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

Medicamento-alimento

A absorção de FURP-RIFAMPICINA é reduzida quando a mesma é ingerida com alimentos.

Medicamento-exame laboratorial

Níveis terapêuticos de rifampicina 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). FURP-RIFAMPICINA 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 FURP-RIFAMPICINA. 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

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Cápsula vermelho escarlate, contendo pó vermelho amarronzado, sem odor ou sabor.

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 FURP-RIFAMPICINA 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, 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).

FURP-RIFAMPICINA deve ser sempre associada 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 FURP-RIFAMPICINA administrada 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 ($< 1/10.000$).

Desconhecido: 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: coagulação intravascular disseminada, eosinofilia, agranulocitose, anemia hemolítica, distúrbios de coagulação dependentes da vitamina K

Distúrbio 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 rifampicina 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: dispneia, chiado, coloração da saliva

Distúrbios gastrintestinais

Comum: náusea, vômito

Incomum: diarreia

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

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido: 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, penfigoide

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: 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

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

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

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

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

Tratamento:

Medidas de suporte intensivo devem ser instituídas e os sintomas individuais tratados assim que surgirem. Visto que é provável que náusea e vômito estejam presentes, lavagem gástrica é a medida preferida à indução da êmese. Após esvaziamento do conteúdo gástrico, a instilação de carvão ativado no estômago poderá auxiliar na absorção de qualquer fármaco remanescente no trato gastrointestinal. Medicação antiemética pode ser necessária para controlar náusea e vômito severos. Ações de incentivo a diurese (com medições da quantidade ingerida e eliminada) podem auxiliar na promoção da eliminação do fármaco. Hemodiálise pode ser valiosa em alguns pacientes.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1039.0016

Farm. Responsável: Dr. Gidel Soares – CRF-SP nº 14.652

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR – FURP

Governo do Estado de São Paulo

Rua Endres, 35 – Guarulhos – SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 – Indústria Brasileira

SAC  **0800 055 1530**

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/01/2019.



Anexo B
Histórico de Alteração da 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0285931/13-9	10457 -SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0285931/13-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/04/2013	<ul style="list-style-type: none"> • Versão inicial 	VPS	300 mg Cápsula
03/09/2015	0785126/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/09/2015	785126/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/09/2015	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VPS	300 mg Cápsula
21/11/2016	2510130167	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2016	2510130167	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> • 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA • 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR • 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	300 mg Cápsula
30/05/2017	1055063/17-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/05/2017	1055063/17-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/05/2017	<ul style="list-style-type: none"> • 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA • 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	300 mg Cápsula
04/06/2018	443407/18-2	10756-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	04/06/2018	443407/18-2	10756-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	04/06/2018	<ul style="list-style-type: none"> • 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	300 mg Cápsula
26/09/2018	0933932/18-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2018	0933932/18-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	300 mg Cápsula

09/04/2019	NA	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2019	NA	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2019	<ul style="list-style-type: none"> • 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	300 mg Cápsula
------------	----	--	------------	----	---	------------	--	-----	----------------

FURP-RIFAMPICINA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Suspensão Oral

20 mg/mL



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-RIFAMPICINA 20 mg/mL Suspensão Oral

rifampicina

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral

- ✓ Caixa com 50 frascos – Frasco com 50 mL de suspensão oral na concentração de 20 mg/mL
Acompanha 50 copos dosadores de 10 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão oral contém 20 mg de rifampicina.

Excipientes: sacarose, ácido cítrico, goma adraganta, fosfato de sódio dibásico, metabissulfito de sódio, metilparabeno, propilparabeno, simeticona, essência de cereja e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento das diversas formas de tuberculose e de hanseníase causadas por microrganismos sensíveis, sempre em associação com outros antibacterianos adequados para diminuir o risco de resistência bacteriana. Como o fármaco elimina o estado de portador nasofaríngeo de *Neisseria meningitidis* de indivíduos que tiveram contato íntimo com afetados por doença meningocócica, tem preferência nesta indicação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Normas e Manuais Técnicos, n. 148. p. 28-30, 2002 ou edições posteriores.
- CASTELO FILHO, Adauto; KRITSKI, Afrânio Lineu; BARRETO, Ângela Werneck et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J. bras. pneumol. 30 suppl.1, p. S57-S86, 2004.
- Fundamentos farmacológico-clínicos de medicamentos de uso corrente acessível em:
http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM.
- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. Am Rev Resp Dis. n. 116:p 807-820, 1977.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A rifampicina é um antibiótico macrocíclico semissintético derivado da rifamicina B.

FARMACODINÂMICA

As rifampicinas são derivadas do *Nocardia mediterranei*. A rifampicina age contra *Mycobacterium leprae*, *M. tuberculosis*, diversas outras microbactérias e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. *M. fortuitum* é resistente.

Mecanismo de ação: inibe a biossíntese do RNA bacteriano ao inibir fortemente a subunidade beta da RNA-polimerase que depende do DNA, evitando a união da enzima do DNA e bloqueando, assim, o início da transcrição do RNA.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, mas esta absorção se reduz quando é administrada com alimentos. Depois de completamente absorvida, níveis plasmáticos médios são obtidos dentro de 1 a 4 horas. Liga-se em 80% às proteínas e é muito solúvel em lipídios.

Distribuição: difunde-se nos líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal e sistema nervoso. Concentrações terapêuticas são obtidas na saliva. Por ser lipossolúvel a rifampicina pode chegar às micobactérias.

Metabolismo: a rifampicina é metabolizada no fígado e o metabólito é ainda ativo contra a *M. tuberculosis*.

Excreção: 6 a 30% da rifampicina é excretada na urina; 30 a 60% sob forma desacetilada e aproximadamente 50% inalterada. Ela é também excretada no leite materno e atravessa a barreira placentária.

Meia-vida: é de aproximadamente 3 horas após dose única oral de 600 mg e de 5,1 horas após dose oral de 900 mg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Antecedentes de sensibilidade às rifampicinas. Portadores de insuficiência hepática merecem cautela especial pelo risco de agravamento das condições do fígado. Uso concomitante com contraceptivos orais ou fármacos hepatotóxicos. Insuficiência renal grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se não utilizar anticoncepcionais durante o tratamento com a rifampicina.

Não deve ser utilizada como monoterapia para a tuberculose nem hanseníase.

O paciente deve ser advertido da possibilidade de ocorrência de coloração avermelhada da urina, saliva, lágrimas e de lentes de contato gelatinosas, que podem se manchar em caráter definitivo.

Em alguns pacientes pode ocorrer hiperbilirrubinemia por competição. A elevação das bilirrubinas ou transaminases como dado isolado não impõe a interrupção no emprego do fármaco. Indica-se avaliação clínica e laboratorial evolutiva para melhor decisão. O paciente deve ser orientado a evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

ATENÇÃO: este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

USO DURANTE A GRAVIDEZ

Não se conhece o efeito da rifampicina (isolada ou associada a outros fármacos antituberculosos) sobre o feto humano. A rifampicina atravessa a barreira placentária. Nos estudos em roedores demonstrou-se que a rifampicina administrada nas doses de 150 a 250 mg provoca fenda palatina e espinha bífida.

Não existem estudos bem controlados sobre o uso de rifampicina na gravidez. Se a rifampicina for administrada durante as últimas semanas da gravidez pode provocar hemorragias pós-natais na mãe e recém-nascido.

Categoria de risco na gravidez: C

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

USO DURANTE A AMAMENTAÇÃO

Não existem estudos bem controlados sobre o uso de rifampicina na lactação. A rifampicina é excretada no leite materno, portanto, não deve ser utilizada, a menos que os benefícios para a mãe superem os possíveis riscos para o recém-nascido.

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Os pacientes com disfunção hepática ou renal constituem grupo de maior risco de efeitos tóxicos. Só se deve empregar em caso de real necessidade e sob supervisão médica, com monitorização de enzimas no sangue. Em pacientes com comprometimento hepático as doses devem ser reduzidas (não exceder 8 mg/kg/dia).

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Em pacientes com comprometimento renal não é necessário reduzir as doses, mas em caso de real necessidade pode-se empregá-la sob supervisão médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos têm sua concentração plasmática diminuída, em virtude de seu metabolismo acelerado quando utilizados com a rifampicina.

- Ansiolíticos: diazepam.
- Antiarrítmicos: quinidina e disopiramida.
- Antibacterianos: cloranfenicol e dapsona.
- Anticoagulantes: cumarinas e varfarina (reduz o efeito anticoagulante).
- Anticoncepcionais orais.
- Antidepressivos tricíclicos: imipramina, clomipramina.
- Antidiabéticos: clorpropamida, tolbutamida e possivelmente outras sulfonilureias (reduz o efeito, dificultando o controle).
- Antiepiléticos: carbamazepina e fenitoína.
- Antifúngicos: fluconazol, itraconazol e cetoconazol.

- Antipsicóticos: haloperidol.
- Antirretrovirais: indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina e saquinavir (evitar o uso concomitante).
- Betabloqueadores: propranolol.
- Bloqueadores de canais de cálcio: diltiazem, nifedipino e verapamil e possivelmente o mesmo ocorre com isradipino e nisoldipino.
- Ciclosporina.
- Citotóxicos: azatioprina (uso com rifampicina possivelmente leva à rejeição de transplantes).
- Corticosteroides.
- Estrogênios e progestogênios em combinação ou progestogênios: o efeito contraceptivo se reduz, exigindo uso de outro método se quiser evitar a gravidez.
- Levotiroxina: pode aumentar a necessidade no hipotireoidismo.
- Tacrolimus.
- Teofilina.

Os antiácidos e o cetoconazol reduzem a absorção intestinal da rifampicina.

Outros medicamentos que têm sua ação diminuída: metadona, digoxina, paracetamol, clofibrato, amitriptilina e nortriptilina.

O uso concomitante da rifampicina com a trimetoprima pode aumentar a eliminação desta e o emprego com o miconazol pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.

INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A erva-de-São-João pode diminuir a ação de rifampicina. Evite tomá-la durante o tratamento.

INTERAÇÕES COM SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

Álcool: o consumo diário de álcool pode aumentar o risco de efeitos tóxicos e do metabolismo da rifampicina.

INTERAÇÕES COM EXAMES LABORATORIAIS E NÃO LABORATORIAIS

As concentrações plasmáticas de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina, ureia e ácido úrico podem estar aumentadas.

INTERAÇÕES COM ALIMENTOS

A absorção da rifampicina é diminuída quando administrada junto com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Após aberto, conservar o frasco bem fechado na mesma condição.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: suspensão homogênea de cor vermelho escuro.

Características organolépticas: suspensão com sabor adocicado e odor de cereja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado em jejum, preferencialmente uma hora antes ou duas após as refeições. Em caso de desconforto gástrico, recomenda-se administrar junto com uma refeição leve.

O frasco da suspensão sempre deve ser agitado antes de usar, e após a abertura deve ser mantido bem fechado.

POSOLOGIA

Deve-se observar o Manual de Normas para o Controle de Tuberculose, 4ª edição modificada e revisada, da Fundação Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (1995) ou edição subsequente.

Tratamento da tuberculose pulmonar e extrapulmonar:

- Pacientes com peso inferior a 20 kg: 10 mg/kg de peso corporal ao dia.
- Pacientes com mais de 20 kg de peso até 35 kg: 300 mg/dia.
- Pacientes com mais de 35 kg de peso até 45 kg: 450 mg/dia.
- Pacientes com mais de 45 kg de peso: 600 mg/dia.

A duração do tratamento é de seis meses, sempre em associação com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose, no seguinte esquema: nos dois primeiros meses, administra-se isoniazida, rifampicina e pirazinamida, nos quatro meses seguintes somente isoniazida e rifampicina.

Para tuberculose meningoencefálica as doses de rifampicina seguem o mesmo esquema exposto acima, mas o tratamento tem duração de nove meses, sendo que nos dois primeiros meses, administram-se os três medicamentos e nos sete meses seguintes administra-se somente a rifampicina e a isoniazida.

Para a prevenção de doença meningocócica (meningite não tuberculosa), a dose é igual a citada para meningite tuberculosa, durante apenas dois dias. Os recém-nascidos formam uma exceção, porque devem receber 5 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia, durante dois dias.

Hanseníase: dose mensal de 600 mg para adultos, sempre sob forma combinada. Pacientes adultos com menos de 35 kg de peso devem receber doses mensais de 450 mg. Crianças podem receber doses equivalentes a 10 mg/kg, desde que não ultrapassem as doses mencionadas acima.

A rifampicina deve ser administrada de preferência com o estômago vazio 1 hora antes ou 2 horas após as refeições; pode eventualmente ser administrada com leite ou suco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações mais frequentes: distúrbios gastrintestinais (inapetência, náuseas, vômitos, diarreia e colite associada ao uso do antibiótico), coloração avermelhada a marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas.

Reações ocasionais ou raras: rubor facial, urticária, erupção cutânea, icterícia, insuficiência hepática, pancreatite, púrpura trombocitopênica, epistaxe, metrorragia, hemorragias gengivais, anemia hemolítica e síndrome pseudogripal com febre, astenia, cefaleia, tremores, mialgia, calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematúria.

Há registros de nefrite intersticial, necrose tubular aguda e choque, distúrbios do SNC (confusão mental, ataxia, alterações visuais transitórias), neurite aguda e trombose venosa.

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

10. SUPERDOSE

Superdosagem de rifampicina pode levar a náusea, vômitos e letargia crescente logo após a ingestão e também provocar coloração da pele em tom vermelho alaranjado, edema periorbital ou facial, urticária, náuseas, vômitos, diarreia e outras manifestações como as descritas no item anterior. Nos casos mais graves, são indicadas as medidas para reposição hidroeletrólítica e terapêutica de manutenção.

Tratamento: Deve-se preferir lavagem gástrica ao invés da indução do vômito. A diurese forçada deve promover a excreção da rifampicina.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1039.0016

Farm. Responsável: Dr. Gidel Soares – CRF-SP nº 14.652

**FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP
Governo do Estado de São Paulo**

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP
CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

SAC  **0800 055 1530**

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/09/2015.



Anexo B
Histórico de Alteração da 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0285931/13-9	10457 -SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0285931/13-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	<ul style="list-style-type: none"> Versão inicial 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral
12/07/2013	0563532/13-2	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/07/2013	0563532/13-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	<ul style="list-style-type: none"> APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral
02/10/2013	0830535/13-8	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2013	0830535/13-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2013	<ul style="list-style-type: none"> ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR SUPERDOSE 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral
03/09/2015	0785126/15-0	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/09/2015	0785126/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2015	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral
21/11/2016	2510130167	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2016	2510130167	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação cápsula, que sofreu alteração. 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral
30/05/2017	1055063/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	30/05/2017	1055063/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de	30/05/2017	<ul style="list-style-type: none"> Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação cápsula, que 	VPS	20 mg/mL Suspensão Oral

		de Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12		sofreu alteração.		
04/06/2018	443407/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	443407/18-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação cápsula, que sofreu alteração. 	VPS	20 mg/mL Suspensão oral
26/09/2018	0933932/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	0933932/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação cápsula, que sofreu alteração. 	VPS	20 mg/mL Suspensão oral
09/04/2019	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2019	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2019	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação cápsula, que sofreu alteração. 	VPS	20 mg/mL Suspensão oral