

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rifadin 20 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suspensão oral com 20 mg/ml de rifampicina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Etanol - 0,95 mg/ml

(ver secção 4.4)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tuberculose: em todas as suas formas. O Rifadin deve ser usado sempre em associação com outros medicamentos antituberculosos.

Lepra: tratamento das formas lepromatosas e dimórficas para alcançar a conversão em estado não infeccioso. O Rifadin deve ser usado em associação com pelo menos outro medicamento antileproso.

Brucelose: nas formas agudas, crónicas e focalizadas. Nos doentes com mais de 7 anos de idade, será considerada a associação com uma tetraciclina (ex.: doxiciclina), durante 1 a 2 meses.

Outras infecções: causadas por *Legionella* sp., estafilococos e outros germes sensíveis à rifampicina. Para evitar o desenvolvimento de resistências, o Rifadin deverá associar-se a outro antibiótico, escolhido caso a caso (eritromicina nas infecções por *Legionella*).

Portadores de meningococos: para eliminar o meningococo da nasofaringe dos portadores assintomáticos. Não se indica Rifadin no tratamento da infeção meningocócica devido à possibilidade de desenvolvimento rápido de bactérias resistentes.

Profilaxia das infecções por *haemophilus influenzae* (tipo b): Rifadin está indicado no tratamento dos portadores assintomáticos e na quimioprofilaxia quando há crianças expostas com menos de 4 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

As cápsulas e a suspensão devem ser ingeridas quando o estômago está vazio — pelo menos 30 minutos antes da refeição ou duas horas após uma refeição.

As cápsulas estão doseadas a 300 mg e cada ml de suspensão oral fornece 20 mg de rifampicina.

Adultos:

Tuberculose – No tratamento da tuberculose o Rifadin deve ser sempre administrado simultaneamente com pelo menos outro medicamento antituberculoso. A dose diária recomendada é 10 mg/kg e não deve exceder os 600 mg diários.

Sugestão de regimes terapêuticos:

Terapêutica de curta duração

Fase inicial (2 meses): Administrar isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol diariamente ou duas a três vezes por semana sob vigilância. Em populações com uma baixa probabilidade conhecida de resistência inicial à isoniazida, um regime inicial com menos de quatro fármacos pode ser aceitável.

Fase de manutenção (4 meses ou mais): Administrar isoniazida e rifampicina diariamente ou duas a três vezes por semana sob vigilância, no caso de organismos sensíveis.

Em geral a terapêutica deve ser continuada durante 6 meses e pelo menos mais 3 meses após viragem para culturas negativas.

É necessária uma adaptação posológica à terapêutica conjunta com outros fármacos tendo em conta o padrão de resistências das micobactérias em causa, o tipo de tuberculose (pulmonar, extrapulmonar e/ou meningite tuberculosa) e eventuais doenças concomitantes (como por exemplo HIV).

Terapêutica de longa duração:

Doentes com organismos resistentes ao fármaco ou tuberculose extrapulmonar podem necessitar de um tratamento mais prolongado com outros regimes terapêuticos.

Regime posológico em doentes com VIH:

O tratamento deve ser continuado por um período total de 9 meses ou pelo menos 6 meses após a conversão da cultura.

Em geral, a terapêutica deve ser continuada até a viragem cultural e a melhoria máxima do estado do doente terem ocorrido.

Lepra: Na lepra recomenda-se uma dose diária única de 10 mg/kg. Em termos práticos, a dose habitual é de 450 mg nos doentes com menos de 50 kg de peso corporal, e de 600 mg naqueles com 50 ou mais kg de peso. A rifampicina deve usar-se em associação com outros fármacos.

Outras infeções: Infeções causadas por microrganismos sensíveis à rifampicina — doses diárias de 600-1200 mg. A rifampicina deve ser dada com outro antibacteriano de propriedades semelhantes para evitar o aparecimento de estirpes resistentes.

Brucelose: Nas formas agudas de brucelose, 900 mg/ dia, durante 1 semana e 600 mg/dia, durante pelo menos 3 semanas, em associação com uma tetraciclina, como a doxiciclina; nas formas crónicas, a medicação prosseguirá por vários meses.

Portadores de meningococo: No tratamento dos portadores assintomáticos de meningococo, 2 tomas de 600 mg por dia, durante 2 dias consecutivos.

Portadores de *H. influenzae*: Na profilaxia das infeções por *H. influenzae* (contactos familiares de crianças com menos de 4 anos), 600 mg/dia durante 4 dias consecutivos.

População pediátrica:

Tuberculose: As doses diárias variam entre 10 e 20 mg por kg de peso corporal, até ao limite superior de 600 mg por dia. Os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer uma dose de longo curso para crianças com menos de 5 anos de idade.

Portadores de *H. influenzae*: Na profilaxia das infeções por *H. influenzae*, a dose recomendada é de 20 mg/kg, em 1 toma diária, durante 4 dias consecutivos (não está estabelecida a dose para crianças com menos de 1 mês de vida).

No caso de doentes com insuficiência hepática o Rifadin só deve ser utilizado em casos de estrita necessidade com toda a precaução e sob rigorosa vigilância médica (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Nestes casos a dose de rifampicina deverá ser diminuída e avaliada caso-a-caso, sendo que a dose máxima não poderá ultrapassar os 8mg/Kg.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à rifampicina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

O Rifadin está contra-indicado nos doentes com história de hipersensibilidade às rifamicinas e na presença de icterícia.

O Rifadin está contra-indicado quando administrado concomitantemente com a combinação saquinavir/ritonavir e na administração concomitante com lurasidona (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento desta doença deve ser, desde o seu início orientado por um especialista em tuberculose e tanto mais, se o doente continuar sintomático ou com esfregaço ou cultura positiva após a fase inicial (2 meses).

A rifampicina deve ser utilizada com precaução no tratamento de crianças, idosos e doentes desnutridos, em particular quando se utilizam regimes terapêuticos combinados com Isoniazida.

Aconselha-se o estudo prévio da função hepática de todos os doentes com tuberculose. A rifampicina só deve usada em doentes com função hepática alterada em caso de estrita necessidade (decisão médica tendo por base a avaliação do doente caso-a-caso), com toda a precaução e sob rigorosa vigilância médica. Nestes doentes seguir-se-á a evolução das provas funcionais hepáticas, em especial as transaminases (SGPT e SGOT), antes da medicação e, depois cada 2 a 4 semanas. Se houver sinais de lesão hepática, será descontinuado o tratamento com rifampicina.

Casos de colestase ligeira a grave foram reportados associados ao tratamento com rifampicina. Os doentes devem ser instruídos a contactar o seu médico imediatamente se apresentarem sintomas como comichão, fraqueza, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, amarelecimento dos olhos ou pele ou urina escura.

Se a colestase for confirmada, Rifadin deve ser descontinuado.

Em alguns casos pode aparecer, nos primeiros dias de tratamento, uma hiperbilirrubinemia resultante da competição entre rifampicina e bilirrubina para as vias excretoras do hepatócito. Um aumento moderado e isolado da bilirrubina e/ou das transaminases não constitui indicação para suspender o tratamento; só deve tomar-se esta decisão após análises repetidas e cotejo da evolução dos valores e do estado clínico do doente.

Os doentes submetidos a tratamento intermitente (menos de 2 ou 3 tomas por semana) devem ser seguidos com cuidado especial, dada a possibilidade de reações imunológicas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a tomar regularmente o Rifadin, sem interrupções que implicam o risco dessas reações.

O Rifadin suspensão oral contém 40 g de sacarose por 100 ml (deve por isso ser utilizado com precaução em doentes com intolerância a esta substância ou a outros glúcidos).

O Rifadin suspensão oral contém sódio.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

Contém ainda 1 mg/ml de metabissulfito de sódio; esta substância pode causar reações alérgicas e crises graves de asma, sobretudo em asmáticos atópicos.

O Rifadin suspensão oral contém também parabenos. Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Etanol

Este medicamento contém 0,95 mg de álcool (etanol) por ml. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Têm sido observados durante o tratamento com a terapêutica antituberculosa reações de hipersensibilidade sistémica graves, incluindo casos fatais, como síndrome de reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.8).

É importante notar que as manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre, linfadenopatia ou anormalidades biológicas (incluindo eosinofilia e anormalidades hepáticas) podem estar presentes embora não surja uma erupção cutânea evidente. Se estes sinais ou sintomas estiverem presentes, o doente deverá ser aconselhado a consultar imediatamente o médico.

Se os sinais ou sintomas estiverem presentes, o doente deverá ser aconselhado a consultar imediatamente o médico.

Rifadin deverá ser descontinuado se nenhuma alternativa etiológica para os sinais e sintomas puder ser estabelecida.

Reações bolhosas graves:

Têm sido notificados casos severos de reações cutâneas bolhosas, tais como o Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), com rifampicina. Se os sintomas ou sinais de PEGA, SJS ou NET estiverem presentes, o tratamento com rifampicina deverá ser imediatamente descontinuado.

Os adultos tratados para a tuberculose, com rifampicina, deverão ter medições iniciais de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, hemograma completo e contagem de plaquetas. Os exames basais são desnecessários em crianças, a menos que estejam sob uma condição complicada conhecida ou clinicamente suspeita.

Os doentes devem ser observados pelo menos uma vez por mês durante a terapêutica e devem ser especificamente questionados relativamente aos sintomas associados a reações adversas. Todos os doentes com anormalidades devem ter acompanhamento, incluindo exames laboratoriais, se necessário.

A rifampicina possui propriedades indutoras enzimáticas que podem aumentar o metabolismo de substratos endógenos, incluindo hormonas adrenais, hormonas da tiróide e vitamina D

A rifampicina tem propriedades indutoras enzimáticas do ácido delta amino levulínico sintetase. Casos isolados de exacerbação de porfiria têm sido associados à administração de rifampicina.

A administração de rifampicina pode causar descoloração (amarelada, alaranjada, avermelhada, acastanhada) dos dentes, da urina, da expectoração e, mais raramente, das lágrimas; as lentes de contacto moles podem ficar permanentemente coradas.

A rifampicina é um indutor, bem caracterizado e potente, de enzimas e transportadores metabolizadores de fármacos podendo, portanto, diminuir ou aumentar a exposição, a

segurança e a eficácia da medicação tomada concomitantemente (ver Secção 4.5). Desta forma, os doentes devem ser aconselhados a não tomar qualquer outro medicamento sem orientação médica.

A rifampicina pode causar coagulopatia dependente da vitamina K e hemorragia grave. A monitorização da ocorrência de coagulopatia é recomendada para doentes com risco particular de hemorragia. A administração suplementar de vitamina K deve ser considerada quando apropriado (deficiência de vitamina K, hipoprotrombinemia).

Reação paradoxal a fármacos

Após a melhoria inicial da tuberculose com o tratamento com Rifadin, os sintomas podem piorar de novo. Nos doentes afetados, foi detetada deterioração clínica ou radiológica nas lesões da tuberculose existentes ou o desenvolvimento de novas lesões. Estas reações foram observadas poucas semanas ou meses após o início da terapêutica para a tuberculose. As culturas são normalmente negativas e tais reações normalmente não indicam o insucesso do tratamento.

A causa destas reações paradoxais ainda não é clara, mas suspeita-se que uma reação imune exagerada seja uma possível causa. Em caso de suspeita de uma reação paradoxal, o tratamento sintomático para suprimir a resposta imune exagerada deve ser iniciado, se necessário. Para além disso, recomenda-se a continuação da terapêutica combinada planeada para a tuberculose.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico de imediato se os seus sintomas piorarem. Os sintomas que ocorrem são normalmente específicos para os tecidos afetados. Os sintomas gerais possíveis são tosse, febre, cansaço, falta de ar, cefaleia, perda de apetite, perda de peso ou fraqueza (ver secção 4.8).

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite:

Foram reportados casos de DPI ou pneumonite em doentes a receber Rifadin para o tratamento de tuberculose (ver secção 4.8). A DPI/pneumonite é uma doença potencialmente fatal. Deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa de todos os doentes com um início agudo e/ou um agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares (dispneia acompanhada de tosse seca) e febre para confirmar o diagnóstico de DPI/pneumonite. Se for diagnosticada DPI/pneumonite, Rifadin deve ser permanentemente descontinuado no caso de manifestações graves (insuficiência respiratória e síndrome de dificuldade respiratória aguda) e iniciado o tratamento adequado se necessário.

manentemente descontinuado no caso de manifestações graves (insuficiência respiratória e síndrome de dificuldade respiratória aguda) e iniciado o tratamento adequado se necessário.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

A administração concomitante de rifampicina com a combinação saquinavir/ritonavir está contraindicada uma vez que aumenta o potencial de hepatotoxicidade.

A administração concomitante de rifampicina com halotano ou isoniazida pode aumentar a hepatotoxicidade de ambos os fármacos. A administração concomitante de rifampicina com halotano deve ser evitada. Doentes a receber, ambos, rifampicina e isoniazida devem fazer uma monitorização apertada quanto à hepatotoxicidade.

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

O uso concomitante de rifampicina com paracetamol pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.

Efeito da rifampicina noutros medicamentos

Indução de enzimas e transportadores metabolizadores de fármacos

A rifampicina é um indutor, bem caracterizado e potente, de enzimas e transportadores metabolizadores de fármacos, tais como: Citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4, UDP-glucuroniltransferases (UGT), sulfotransferases, carboxilesterases e, transportadores, incluindo a glicoproteína-P (P-gp) e a proteína 2 associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP2). A maioria dos fármacos são substratos para uma ou mais destas enzimas ou vias de transporte, sendo que estas vias podem ser induzidas pela rifampicina simultaneamente. Portanto, a rifampicina pode acelerar o metabolismo e diminuir a atividade de certos fármacos administrados simultaneamente ou aumentar a atividade de um pró-fármaco co-administrado (onde a ativação metabólica é necessária) e, tem o potencial de perpetuar interações medicamentosas clinicamente relevantes com muitos fármacos e diversas classes de medicamentos (Tabela 1). De forma a manter níveis terapêuticos sanguíneos ótimos, pode ser necessário ajustar a dosagem dos fármacos, no início e no fim do tratamento concomitante com rifampicina.

A tabela seguinte fornece exemplos do efeito de indução da rifampicina na exposição de enzimas metabolizantes de fármacos e fármacos substrato de transportadores.

Tabela 1. Efeito da administração simultânea de Rifampicina em outros fármacos ou classe de fármacos

Fármaco ou classe de fármaco	Efeito	Comentários
Mifepristona	↓ exposição mifepristona	Foi demonstrado que a rifampicina diminui a exposição (AUC) da mifepristona em 6,3 vezes e os seus metabolitos 22-hidroxi mifepristona e N-dimetil mifepristona em 20 vezes e

		<p>5,9 vezes, respetivamente. Por conseguinte, é de esperar uma redução da eficácia quando a mifepristona é administrada concomitantemente com a rifampicina. Se for necessária a utilização concomitante, a dose de mifepristona deve ser aumentada.</p>
<p>Fármacos antirretrovirais (ex: zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)</p>	<p>↓ exposição antirretroviral</p>	<p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição à zidovudina (AUC) em 47% através da indução da glucuronidação da zidovudina e das vias metabólicas da aminação.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição ao saquinavir (AUC) em 70% em voluntários saudáveis e em 47% em doentes infetados pelo VIH, provavelmente através da indução das vias CYP3A4 e possivelmente da P-gp.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição ao efavirenz (AUC) em 60% principalmente através da indução da via de 8-hidroxição mediada pelo efavirenz CYP2B6 (Veja a Seção 4: Contra-indicações)</p>
<p>Fármacos antivirais para hepatite C (por exemplo, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)</p>	<p>↓ exposição a fármacos antivirais para a hepatite C</p>	<p>Os antivirais da hepatite C são eliminados por várias enzimas e transportadores metabolizadores de fármacos que são susceptíveis à indução pela dose múltipla de rifampicina.</p>

		<p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) do daclatasvir em 79%, o simeprevir em 48%, o sofosbuvir em 77% e o telaprevir em 92% em comparação com os indivíduos do grupo controle.</p> <p>O uso concomitante de fármacos antivirais contra hepatite C e rifampicina deve ser evitado.</p>
Contraceptivos hormonais sistémicos, incluindo estrogénios e progestagénios	↓ exposição contraceptiva	<p>O tratamento com rifampicina reduz a exposição sistémica de contraceptivos orais.</p> <p>Os doentes que usam contraceptivos hormonais sistémicos devem ser aconselhados a mudar para métodos não hormonais de controlo de natalidade durante a terapia com rifampicina.</p>
Enalapril	↓ exposição ao metabolismo ativo do enalapril	Os ajustes de dosagem devem ser feitos se indicado pela condição clínica do doente.
Anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína)	↓ exposição fenitoína	<p>A fenitoína é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 / 2C19.</p> <p>A rifampicina 450 mg por dia duplicou a depuração da fenitoína e reduziu a semi-vida em cerca de 50%.</p>
Antiarrítmicos (ex. Disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocinida)	↓ exposição aos fármacos antiarrítmicos	A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) da mexiltina em 41%, a quinidina em cerca de 80%, a propafenona em 87% e a tocinida em 25%.
Antiestrogénios (por exemplo, tamoxifeno,	↓ exposição ao tamoxifeno e toremifeno	O tamoxifeno e o toremifen

toremifeno)		<p>são predominantemente substratos do CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição sistémica (AUC) do tamoxifeno em 86% e do toremifeno em 87%.</p>
Antipsicóticos (por exemplo, haloperidol)	↓ exposição haloperidol	<p>A administração concomitante de rifampicina a doentes esquizofrénicos que tomam haloperidol diminuiu as concentrações de haloperidol em até 70%.</p>
Anticoagulantes orais (ex. varfarina)	↓ exposição varfarina	<p>A S-varfarina é um substrato clínico do CYP2C9.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) da S-varfarina em 74%.</p>
Clopidogrel	↑ exposição do metabolito ativo	<p>A rifampicina induz fortemente o CYP2C19, resultando num aumento do nível do metabolito ativo do clopidogrel e na inibição das plaquetas, o que pode potenciar o risco de hemorragia. Como precaução, o uso concomitante de clopidogrel e rifampicina deve ser evitado.</p>
Antifúngicos (por ex. fluconazol, itraconazol, cetoconazol) Caspofungina	↓ exposição antifúngica	<p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição ao fluconazol (AUC) em aproximadamente 23%, o itraconazol em 88% e o cetoconazol em cerca de 80%.</p> <p>Após duas semanas de administração repetida de rifampicina, os níveis mínimos de caspofungina foram 30 % mais baixos do que em adultos que</p>

		receberam caspofungina isoladamente.
Barbitúricos	↓ exposição a barbitúricos	A rifampicina demonstrou aumentar a depuração metabólica do hexobarbital em 2 a 3 vezes em voluntários e doentes saudáveis e diminuir significativamente a semi-vida do hexobarbital.
Bloqueadores beta	↓ exposição aos beta-bloqueador	A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) do metoprolol em 33% e aumentou a depuração de propranolol em 169%.
Benzodiazepinas (por ex. diazepam)	↓ exposição ao diazepam	A rifampicina 600 e 1200 mg por dia aumentou a depuração do diazepam em 60% e 98%, respectivamente.
Fármacos relacionados com benzodiazepinas (ex: zolpidona, zolpidem),	↓ exposição a zolpidona e zolpidem	A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) da zolpidona em 82% e do zolpidem em 27%.
Bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, diltiazem, nifedipina, verapamil)	↓ exposição aos bloqueadores dos canais de cálcio	Os bloqueadores dos canais de cálcio são principalmente substratos do CYP3A4. A rifampicina 1200 mg administrada como dose oral única 8 h antes da administração de uma dose oral única de nifedipina 10 mg reduziu a exposição à nifedipina (AUC) em 64%. A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) do verapamil em 93%.
Cloranfenicol	↓ exposição ao cloranfenicol	Em duas crianças tratadas concomitantemente com cloranfenicol e rifampicina por via intravenosa, as concentrações séricas

		máximas de cloranfenicol foram reduzidas em 85,5% num doente e em 63,8% noutra doente.
Claritromicina	↓ exposição à claritromicina	A rifampicina 600 mg por dia reduziu acentuadamente as concentrações plasmáticas de claritromicina e aumentou as concentrações do metabolito da claritromicina.
Corticosteróides	↓ exposição aos corticosteróides	Estão descritos na literatura, numerosos casos que descrevem uma diminuição no efeito glucocorticoide quando a rifampicina é prescrita concomitantemente. A literatura contém relatos de crise adrenal aguda ou insuficiência adrenal induzida pela combinação de rifampicina-isoniazida-etambutol ou rifampicina-isoniazida em doentes com doença de Addison. Nos doentes 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 aos glicosídeos cardíacos	A digoxina é um substrato clínico para a atividade da P-gp. A rifampicina 600 mg por dia reduziu a biodisponibilidade oral da digoxina em 30% e aumentou a concentração da P-gp intestinal em 3,5 vezes, o que se correlacionou com a AUC após a digoxina oral. Vários relatórios foram publicados sobre a

		<p>interação entre digitoxina e rifampicina. Foram observados níveis diminuídos de digitoxina no soro durante a terapia antituberculose com rifampicina-isoniazida-etambutol ou apenas com rifampicina; Os níveis séricos de digitoxina diminuiram 53% e 54%, respectivamente.</p>
Clofibrato	<p>↓ exposição ao clofibrato</p>	<p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu significativamente as concentrações plasmáticas, no estado de equilíbrio do principal metabolito circulante do clofibrato, o ácido clorofenoxisobutírico (CPIB), de 50 µg/mL para 33 µg/mL. Embora a semi-vida plasmática do CPIB de indivíduos tenha diminuído durante o tratamento com rifampicina, a alteração não foi significativa.</p>
Dapsona	<p>↓ exposição à dapsona</p> <p>↑ exposição ao metabolito hidroxilamina, responsável por efeitos indesejáveis que incluem metahemoglobinemia, anemia hemolítica, agranulocitose e hemólise.</p>	<p>Podem ser necessários, ajustes de dosagem para a dapsona e que exijam monitorização de eventos adversos hematológicos.</p>
Doxiciclina	<p>↓ exposição à doxiciclina</p>	<p>Num grupo de doentes hospitalizados, a rifampicina (10 mg/kg por dia) reduziu a exposição (AUC) da doxiciclina em cerca de 50%.</p>
Fluoroquinolonas	<p>↓ exposição às fluoroquinolonas</p>	<p>A rifampicina 900 mg por dia reduziu modestamente a AUC da perfloxacina em cerca de 35%.</p>

		Foi demonstrado que a rifampicina 450 mg a 600 mg por dia reduz a exposição (AUC) da moxifloxacina em cerca de 30%.
Agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias)	↓ exposição das sulfonilureias	<p>As sulfonilureias são principalmente substratos do CYP2C9.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) da gliburida em 39% e da glipizida em 22% e reduziu a semi-vida de ambos os fármacos. É provável que o efeito de diminuição da glicose no sangue da gliburida seja reduzido durante o tratamento concomitante com rifampicina.</p>
Agentes imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus)	↓ exposição ciclosporina, tacrolimus	<p>A ciclosporina e o tacrolimus são substratos do CYP3A4 e da P-gp.</p> <p>Em 6 voluntários saudáveis, a biodisponibilidade oral da ciclosporina foi reduzida de 33% para 9% com a administração concomitante de rifampicina 600 mg por dia. Em 4 doentes com transplante renal, a administração concomitante de rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição da ciclosporina (AUC) em aproximadamente 60%.</p> <p>Em 6 voluntários saudáveis, a biodisponibilidade oral do tacrolimus foi reduzida em 51% com a administração</p>

		concomitante de rifampicina 600 mg por dia através da indução do CYP3A4 e da P-gp.
Irinotecano	↓ exposição ao metabolito ativo de irinotecano	<p>O irinotecano é metabolizado extensivamente por vários sistemas enzimáticos, incluindo carboxil esterases, UGT e CYP3A4.</p> <p>A Rifampicina 450mg / dia foi administrada a um doente como parte de um regime antibiótico incluindo isoniazida (300 mg/dia) e estreptomicina (0,5 g/dia IM). Embora não tenha havido alteração na exposição ao irinotecano (AUC), a exposição ao metabolito ativo (AUC) do irinotecano diminuiu em 20% e o seu metabolito glucuronido diminuiu 58,8%, possivelmente através da indução do CYP3A4.</p>
Levotiroxina	↓ exposição à levotiroxina	<p>A rifampicina 600 mg por dia foi administrada a um doente previamente tratado com levotiroxina.</p> <p>Aproximadamente 2 semanas após o início da rifampicina, a concentração de hormona estimuladora da tiróide (TSH) aumentou 202% em comparação com a concentração de pré-tratamento. A concentração de TSH voltou ao normal 9 dias após a descontinuação da rifampicina.</p>
Losartan	↓ exposição ao losartan e metabolito ativo	O losartan é metabolizado pelo CYP2C9 e pelo CYP3A4 num metabolito ativo, E3174, que tem maior atividade anti-

		<p>hipertensiva do que o composto original.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) do losartan em 35% e o E3174 em 40%. A depuração oral de Losartan aumentou em 44%. Os valores de semi-vida de ambos os compostos foram reduzidos em 50%.</p>
Analgésicos narcóticos	↓ exposição ao analgésicos narcóticos	<p>Vários estudos e relatos de casos foram revistos entre os analgésicos opióides e a rifampicina.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia diminuiu a AUC média para IV e a oxicodona oral em 53% e 86%, respectivamente, enquanto a biodisponibilidade média da oxicodona oral diminuiu em 70%. A rifampicina 600 mg por dia reduziu a C_{max} da morfina em 41% e a AUC em 28%. O efeito analgésico da morfina deve ser monitorizado e as doses de morfina ajustadas durante e após o tratamento com rifampicina.</p>
Metadona	↓ exposição à metadona	<p>A metadona é predominantemente metabolizada pelo CYP2B6 e pelo CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a biodisponibilidade oral da metadona de 70% para 50%.</p>
Praziquantel	↓ exposição ao praziquantel	<p>O praziquantel é extensamente metabolizado pelas enzimas CYP.</p> <p>A rifampicina 600 mg por</p>

		<p>dia reduziu as concentrações plasmáticas de praziquantel para níveis abaixo de detectáveis em 7 de 10 indivíduos que receberam praziquantel em 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 em 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 à quinina	<p>A quinina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia aumentou a depuração da quinina em 6,9 vezes e reduziu a exposição à quinina (AUC) e a semi-vida.</p>
Antagonistas seletivos do receptor 5-HT ₃ (por exemplo, ondansetron)	↓ exposição ao ondansetron	<p>O ondansetron é metabolizado por múltiplas enzimas CYP.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição (AUC) do ondansetron administrado oralmente em 65% em comparação com o placebo e a semi-vida de eliminação (t_{1/2}) em 38%.</p> <p>A biodisponibilidade oral do ondansetron foi</p>

<p>Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo, sinvastatina)</p>	<p>↓ exposição à sinvastatina</p>	<p>reduzida de 60% para 40%.</p> <p>A sinvastatina é um substrato de índice clínico do CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição à sinvastatina (AUC) em 87% comparativamente ao placebo. Como a semi-vida de eliminação da sinvastatina não foi afetada pela rifampicina, a indução do metabolismo de primeira passagem mediado pelo CYP3A4 da sinvastatina no intestino e no fígado provavelmente explica essa interação.</p>
<p>Telitromicina</p>	<p>↓ exposição à telitromicina</p>	<p>A telitromicina é principalmente metabolizada pelo CYP3A4.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia reduziu a exposição da telitromicina (AUC) em 86%</p>
<p>Teofilina</p>	<p>↓ exposição à teofilina</p>	<p>A teofilina é um inibidor de índice clínico do CYP1A2.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia aumentou a depuração de teofilina em 40%, reduziu a exposição à teofilina (AUC) em 27% e reduziu a semi-vida de eliminação em 30%.</p>
<p>Tiazolidinedionas (por exemplo, rosiglitazona)</p>	<p>↓ exposição à rosiglitazona</p>	<p>A rosiglitazona é principalmente metabolizada pelo CYP2C8 e, em menor grau, pelo CYP2C9.</p> <p>A rifampicina 600 mg por dia aumentou a depuração oral aparente da rosiglitazona em 3 vezes,</p>

		reduziu a exposição à rosiglitazona (AUC) em 65% e reduziu a semi-vida de eliminação de 3,9 para 1,5 h.
Antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina, nortriptilina)	↓ exposição à nortriptilina	A rifampicina 600 mg por dia, como parte de um esquema de tratamento para tuberculose, que incluía 300 mg de isoniazida por dia, pirazinamida 500 mg 3x por dia e 25 mg de piridoxina, foi associada à necessidade de tomar doses superiores de nortriptilina, à esperada, para obter um nível terapêutico do fármaco. Após a descontinuação da rifampicina, o doente ficou sonolento e os níveis séricos de nortriptilina subiram vertiginosamente (3 vezes) para a faixa tóxica.
Lurasidona	↓ exposição à lurasidona	A rifampicina 600mg demonstrou reduzir acentuadamente a exposição à lurasidona em comparação com a utilização de lurasidona isoladamente. A lurasidona não deve ser administrada concomitantemente com rifampicina (ver secção 4.3).

↓: Diminuição

↑: Aumento

Pode tornar-se mais difícil controlar a diabetes. Quando a rifampicina é tomada juntamente com ácido para-aminosalicílico (PAS), os níveis séricos de rifampicina podem ser mais baixos; portanto, os dois fármacos devem ser tomados separadamente, a intervalos de pelo menos quatro horas.

Efeito de outros medicamentos na Rifampicina

A administração concomitante de antiácidos pode reduzir a absorção de rifampicina. A toma diária de rifampicina deve ser dada pelo menos 1 hora antes da ingestão de antiácidos.

Outras interações medicamentosas com rifampicina

Quando os dois fármacos foram administrados concomitantemente, observaram-se concentrações diminuídas de atovaquona e concentrações aumentadas de rifampicina.

Nas concentrações atingidas nos líquidos e tecidos após a ingestão de doses terapêuticas, a rifampicina interfere na aferição microbiológica do folato e da vitamina B12 no soro. Por isso, devem considerar-se métodos alternativos. Foram referidos aumentos transitórios da BSP e da bilirrubina sérica; por isso a prova da BSP e a colheita de sangue para a determinação da taxa sérica de bilirrubina devem ser efectuadas antes da dose matutina de rifampicina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Mostrou-se que a rifampicina é teratogénica em roedores quando administrada em doses elevadas. Não há estudos controlados com a rifampicina em mulheres grávidas. Portanto, a rifampicina só deverá usar-se em grávidas ou mulheres em idade reprodutiva quando o benefício esperado justifica o risco potencial para o feto.

Embora tenha sido reportado que a rifampicina atravessa a barreira placentária e apareça no sangue do cordão umbilical, o efeito da rifampicina, isolada ou em associação com outras substâncias antituberculosas, no feto humano não é conhecida.

Quando tomada durante as últimas semanas de gestação, a rifampicina pode causar hemorragias pós parto na mãe e na criança; pode estar indicado o tratamento com vitamina K.

Amamentação

A rifampicina é excretada no leite. O recém-nascido não deverá ser amamentado por uma mulher em tratamento com rifampicina, a não ser que o médico decida que o benefício esperado justifica o risco potencial para a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rifadin pode causar efeitos indesejáveis que podem reduzir a capacidade de realização de certas tarefas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados do potencial para estes efeitos indesejáveis, que podem ocorrer, e se sentirem estes sintomas, a condução ou utilização de máquinas não deve ser considerada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são classificados por classe de sistema de órgãos de acordo com a classe de frequência utilizada pelo CIOMS, quando aplicável: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A rifampicina é um fármaco bem tolerado que raramente causa reações graves. As seguintes reações podem ocorrer durante tratamentos diários ou intermitentes:

Infeções e infestações

Desconhecido; colite pseudomembranosa, infeções por *H. influenzae*

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: trombocitopenia, com ou sem púrpura, associada normalmente à terapêutica intermitente mas reversível se o tratamento com rifampicina for descontinuado assim que apareça a púrpura.

Pouco frequentes: leucopenia

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

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: reação anafilática.

Doenças endócrinas

Desconhecido: foram observados casos de insuficiência adrenal em doentes com compromisso da função adrenal.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: diminuição do apetite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Desconhecido: transtorno psicótico

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas.

Desconhecido; têm sido notificados casos de hemorragia cerebral e casos fatais quando a administração de rifampicina foi prosseguida ou retomada após o aparecimento de púrpura.

Afeções oculares

Desconhecido; descoloração da lágrima

Vasculopatias

Desconhecido; choque, rubor, vasculite, hemorragias

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Desconhecido: dispneia, pieira, expectoração sem cor, doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite)

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos

Pouco frequentes: diarreia

Desconhecido; perturbações gastrointestinais, desconforto abdominal, descoloração dos dentes (que pode ser permanente)

Afeções hepatobiliares

Desconhecido: hepatite, hiperbilirrubinemia, colestase (ver seção 4.4)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido: eritema multiforme, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, síndrome de reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver seção 4.4), reações cutâneas, prurido, rash pruriginoso, urticária, dermatite alérgica, penfigóide bolhoso, descoloração do suor

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Desconhecido: fraqueza muscular, miopatias, dor óssea

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: lesão renal aguda geralmente devida à necrose tubular renal ou nefrite tubulointersticial, cromatúria

Situações na gravidez, no puerpério e perinatais

Desconhecido: hemorragia pós-parto, hemorragia feto-materna

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: perturbações na menstruação

Afeções congénitas, familiares e genéticas

Desconhecido: porfiria

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: febre, calafrios

Frequentes: reação paradoxal a fármacos (reincidência ou aparecimento de novos sintomas de tuberculose, sinais físicos e radiológicos num doente que mostrou anteriormente melhorias com o tratamento para a tuberculose é chamado de reação paradoxal, que é diagnosticada após a exclusão de fraca adesão ao tratamento por parte do doente, resistência a fármacos, efeitos indesejáveis da terapêutica para a tuberculose e infeções bacterianas/fúngicas secundárias).*

* Incidência da reação paradoxal a fármacos: A frequência mais baixa reportada é de 9,2% (53/573) (dados entre outubro de 2007 e março de 2010) e a frequência mais alta reportada é de 25% (19/76) (dados entre 2000 e 2010).

Desconhecido: edema

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: aumento da bilirrubina no sangue, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase

Desconhecido: diminuição da pressão arterial, aumento da creatina no sangue, aumento das enzimas hepáticas

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido, dor de cabeça e letargia crescente ocorrerão provavelmente pouco tempo após a ingestão; a perda de consciência pode ocorrer com envolvimento hepático grave. Uma coloração castanho-avermelhado alaranjado na pele, urina, suor, saliva, lágrimas e fezes é proporcional à dose ingerida. Edema facial ou periorbital também foi relatado em crianças. Hipotensão, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsões e paragem cardíaca foram reportados em alguns casos fatais.

s.

.

A dose mínima letal ou tóxica aguda não está bem estabelecida. No entanto, as sobredosagens agudas não fatais em adultos foram reportadas com doses variando de 9 a 12 g de rifampicina. Sobredosagens agudas ou fatais em adultos foram reportadas com doses variando de 14 a 60 g. Álcool ou historial de abuso de álcool esteve envolvida em alguns dos relatórios fatais e não fatais. Sobredosagens não fatais de 100 mg/kg em doentes pediátricos de 1 a 4 anos de idade foram reportadas.

Um aumento do volume do fígado, possivelmente doloroso, pode ocorrer dentro de algumas horas após sobredosagem excessiva; as enzimas hepáticas podem ser afetadas, especialmente se a função hepática estava previamente comprometida. Um efeito direto sobre o sistema hematopoiético, níveis eletrolíticos ou equilíbrio ácido-base são improváveis.

Em caso de sobredosagem com rifampicina, recomenda-se lavagem gástrica de urgência, cuidados intensivos e tratamento sintomático. Embora nunca tenha sido observada no Homem, estudos em animais sugerem a possibilidade de ação neurodepressiva de doses muito altas de rifampicina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.12 - Antituberculosos, código
ATC: J04A B02

Particularmente activa contra bactérias extracelulares de crescimento rápido, a rifampicina também é bactericida em meio intracelular e contra *M. tuberculosis* de crescimento lento ou intermitente.

Os microrganismos sensíveis à rifampicina incluem: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, *Brucella S.p.*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus sp.*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes* e *Legionella sp.* Mostram-se sensíveis à rifampicina estafilococos resistentes aos betalactâmicos e estirpes produtoras de penicilinase.

stentes aos betalactâmicos e estirpes produtoras de penicilinase.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A rifampicina é rapidamente absorvida através do trato gastrointestinal. Picos séricos (em adultos normais e crianças variam grandemente de indivíduo para indivíduo) na ordem dos 10 mcg/ml ocorrem cerca de 2-4 horas após uma dose de 10 mg/kg em estômago vazio. A absorção da rifampicina é reduzida quando o fármaco é ingerido com alimentos.

Distribuição

A rifampicina é largamente distribuída no organismo. Está presente em concentrações eficazes em muitos órgãos e fluidos orgânicos, incluindo o LCR. A rifampicina tem uma ligação às proteínas em cerca de 80%. A maior parte da fração não ligada não é isoniazida e conseqüentemente difunde-se livremente nos tecidos.

Biotransformação

Em indivíduos normais a semi-vida sérica de rifampicina ronda as 3 horas após uma dose de 600 mg e aumenta para 5,1 horas após uma dose de 900 mg. Com administrações repetidas, a semi-vida diminui e atinge valores médios na ordem das 2-3 horas. Em doses até 600 mg/dia, a semi-vida não difere em doentes com insuficiência renal e, conseqüentemente, não é necessário ajuste de dose nestes doentes.

Eliminação

Após a absorção, a rifampicina é rapidamente eliminada pela bÍlis iniciando-se uma circulação entero-hepática. Durante este processo a rifampicina sofre desacetilação progressiva de tal modo que quase todo o fármaco na bÍlis fica nesta forma dentro de mais ou menos 6 horas. este metabolito mantém a atividade anti-bacteriana. A reabsorção intestinal é reduzida pela desacetilação e a eliminação é facilitada. Até 30% da dose é excretada na urina com cerca de metade como substância inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade:

Não há dados humanos conhecidos sobre o potencial carcinogénico a longo prazo. Foram descritos alguns casos de crescimento acelerado de carcinoma pulmonar, mas não foi estabelecida uma relação causal com o medicamento. Em ratinhas, foi observado um aumento de incidência de hepatomas (numa estirpe que se sabe ser particularmente suscetível ao desenvolvimento espontâneo de hepatomas) quando o Rifadin foi administrado em doses 2 a 10 vezes superior à dose diária média em humanos, durante 60 semanas, seguido por um período de observação de 46 semanas. Não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratinhos da mesma estirpe, em ratinhos de estirpe diferente ou em ratos submetidos a condições experimentais semelhantes.

r um período de observação de 46 semanas. Não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratinhos da mesma estirpe, em ratinhos de estirpe diferente ou em ratos submetidos a condições experimentais semelhantes.

Mutagenicidade:

Não há dados humanos sobre o potencial mutagénico a longo prazo do Rifadin. Em ratinhos ou em bactérias (*Drosophila melanogaster*) não houve evidência de mutagenicidade do Rifadin.

Um aumento de frequência de aberrações cromossómicas foi observado in vitro em linfócitos de doentes tratados com combinações de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, e combinações de estreptomina, rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agar, sacarose, sorbato de potássio, Metil-para-hidroxibenzoato, Propil-para-hidroxibenzoato, Metabissulfito de sódio, Polissorbato (Tween 80), Sacarina, Dietanolamina, essência de framboesa (contém etanol), água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções particulares de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Proteger do calor, da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro de 60 ml e de 180 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Empreendimento Lagoas Park
Edifício 7 - 3º Piso
2740-244 Porto Salvo

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 8193516 no INFARMED, I.P. - frasco de 60 ml
Registo nº 4712683 no INFARMED, I.P. - frasco de 180 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de maio de 1968
Data da última renovação – 13 de agosto de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO