RIFALDIN®

(rifampicina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Dura

300 mg

RIFALDIN®
rifampicina

APRESENTAÇÕES
Cápsulas 300 mg: embalagem com 6 cápsulas.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é destinado ao tratamento das infecções causadas por microrganismos sensíveis à rifampicina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
RIFALDIN é um medicamento que apresenta propriedades antibacterianas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
RIFALDIN é contraindicado para pacientes que apresentam alergia a qualquer componente da fórmula e a qualquer rifampicina e quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir (medicamentos usados para inibir o vírus do HIV) (vide "Interações Medicamentosas").

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS
Em alguns casos, pode ocorrer hiperbilirrubinemia (aumento anormal de bilirrubina no sangue), resultante da competição entre RIFALDIN e bilirrubina pelas vias de excreção hepática (eliminação pelo fígado) em nível celular nos primeiros dias ao tratamento.

Não tome RIFALDIN se você já tomou algum medicamento que contenha rifampicina e teve problemas hepáticos (no fígado). Em caso de dúvidas, consulte seu médico. Casos de inflamação no fígado têm sido relatados em pacientes que tomam RIFALDIN com sintomas que se desenvolvem dentro de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Pare de usar esse medicamento e contate seu médico se tiver sintomas de problemas hepáticos (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

Reações imunológicas/anafiláticas
Devido à possibilidade de reações imunológicas incluindo anafilaxia (reação alérgica) (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?") ocorrerem com terapias intermitentes (menos do que 2 a 3 vezes por semana), você deve ser rigorosamente monitorizado pelo médico. Você deve ainda ser avisado pelo médico sobre 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 [reação adversa a medicamentos com características sistêmicas, que inclui, principalmente, lesões graves na pele, febre, aumento dos linfonodos, inflamação do fígado e anormalidades no sangue]) (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). É importante observar que as manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre, linfadenopatia (aumento dos linfonodos) ou anormalidades biológicas (incluindo eosinofilia [aumento de um tipo de leucócito no sangue chamado eosinófilo] e anormalidades no fígado) podem aparecer mesmo quando as lesões na pele não são evidentes. Caso tais sinais e sintomas estejam presentes, você deve consultar seu médico imediatamente.
O tratamento com RIFALDIN deve ser descontinuado se uma causa alternativa para os sinais e sintomas não possa ser estabelecida.

Reações cutâneas bolhosas graves
Casos graves de reações cutâneas (de pele) bolhosas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (doença esfoliativa da

pele, caracterizada por bolhas flácidas e vermelhidão, de maneira que a pele fique com a aparência de ter sido queimada) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) (doença que causa erupções na pele, acompanhada por febre, geralmente é induzida por medicamento) foram relatados com rifampicina. Se estiverem presentes sintomas ou sinais de PEGA, SSJ ou NET, você deve consultar seu médico imediatamente, para que ele avalie se o tratamento com rifampicina deve ser descontinuado.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/ Pneumonite
Informe imediatamente o seu médico ou médica se você desenvolver uma nova ou repentina piora da falta de ar, possivelmente com tosse seca ou febre não respondendo ao tratamento com antibióticos. Estes podem ser sintomas de inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial/pneumonite) e podem levar a graves problemas respiratórios devido à retenção de líquido nos pulmões e interferência na respiração, o que pode levar a condições de risco de vida.

Por favor, informe imediatamente o seu médico se sentir coceira, fraqueza, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, amarelamento dos olhos ou da pele ou urina escura. Esses sintomas podem estar relacionados a uma lesão hepática grave.

Reação paradoxal ao medicamento
Após a melhora inicial do tratamento da tuberculose com RIFALDIN os sintomas podem piorar novamente. Em pacientes afetados, foi detectada a piora clínica ou radiológica das lesões tuberculosas existentes ou o desenvolvimento de novas lesões. Essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do tratamento para tuberculose. A causa dessa reação paradoxal ainda não está clara, mas uma reação imunológica exagerada é suspeitada como uma causa possível. No caso de suspeita de uma reação paradoxal, a terapia sintomática para suprimir a reação imune exagerada deve ser iniciada, se necessário. Além disso, a continuação da terapia combinada para tuberculose é recomendada. Por favor, informe imediatamente o seu médico se você tiver reaparecimento ou agravamento dos sintomas de tuberculose. Os possíveis sintomas gerais incluem tosse, febre, cansaço, falta de ar, dor de cabeça, perda de apetite, perda de peso ou fraqueza (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Microangiopatia trombótica
Informe imediatamente o seu médico se desenvolver erupções cutâneas (manchas na pele) ou sentir quaisquer sintomas de microangiopatia trombótica (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”) durante o seu tratamento.

PRECAUÇÕES
Adultos sob tratamento de tuberculose com RIFALDIN deverão realizar testes no estado basal (estado de pré-tratamento) para avaliação de enzimas do fígado, 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.
Você deve ser acompanhado por um médico no mínimo mensalmente durante o tratamento e ser questionado especificamente a respeito de sintomas associados às reações adversas. Todos os pacientes com alterações devem ser acompanhados, incluindo exames laboratoriais, se necessário.
RIFALDIN possui propriedades indutoras de enzimas que podem aumentar o metabolismo dos substratos endógenos, incluindo hormônios adrenais, hormônios tireoidianos e vitamina D. Relatos isolados têm associado aumento de porfiria (doença metabólica) com a administração de RIFALDIN como resultado da indução da delta-amino-levulínico-ácido-sintetase (enzima).
RIFALDIN pode causar uma coloração (amarelada, alaranjada, avermelhada, amarronzada) nos dentes, urina, suor, escarro e lágrimas e você deve ser alertado pelo médico sobre este fato.
Evite o uso de lentes de contato gelatinosas, pois elas podem ficar permanentemente manchadas.
RIFALDIN é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos e, portanto, pode concomitantemente diminuir ou aumentar a exposição, segurança e a eficácia de fármacos (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, você será orientado a não tomar qualquer outro medicamento sem orientação médica.
A rifampicina pode causar coagulopatia dependente da vitamina K e hemorragia severa (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Recomenda-se a monitorização da ocorrência de coagulopatia caso você particularmente esteja com risco de sangramento. A administração de vitamina K suplementar deve ser considerada pelo médico quando apropriado (deficiência de vitamina K, hipoprotrombinemia).

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

Não há estudos bem controlados com RIFALDIN em mulheres grávidas.
RIFALDIN tem demonstrado ser teratogênico (que causa malformação congênita) em roedores quando administrado em doses elevadas.
Embora seja relatado que RIFALDIN atravessa a placenta e aparece no sangue do cordão umbilical, o efeito de RIFALDIN, isolado ou em combinação com outros fármacos antituberculose, sobre o feto humano não é conhecido.
Quando administrado durante as últimas semanas da gravidez, RIFALDIN pode causar hemorragias pós-natais na mãe e na criança, para as quais o tratamento com vitamina K pode ser indicado.
Portanto, RIFALDIN deve ser utilizado em mulheres grávidas ou com risco de engravidar, somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.
Não são conhecidos dados humanos sobre o potencial, a longo prazo, de prejuízo da fertilidade.
RIFALDIN é eliminado no leite materno. Portanto, deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando somente se o benefício potencial à mãe superar o risco potencial à criança.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais
Pacientes com comprometimento da função hepática devem receber tratamento com RIFALDIN somente em casos de necessidade, com cautela e sob rigorosa supervisão médica. Nestes pacientes, cuidadosa monitorização da função hepática, especialmente de alanina aminotransferase (TGP) e aspartato aminotransferase (TGO) (enzimas do fígado) devem ser realizadas antes do tratamento e a cada 2 a 4 semanas durante o tratamento. Caso surjam sinais de dano hepatocelular (células do fígado), RIFALDIN deve ser descontinuado.
Casos de colestase (redução do fluxo nos canais biliares, quer por diminuição ou interrupção do mesmo) leve a grave foram relatados com a terapia com rifampicina. Os pacientes devem ser instruídos a contatar seu médico imediatamente se apresentarem sintomas como coceira, fraqueza, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, amarelamento dos olhos ou da pele ou urina escura. Se a colestase for confirmada, RIFALDIN deve ser descontinuado.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Quando RIFALDIN é administrado concomitantemente com a combinação de saquinavir/ritonavir (medicamentos usados para inibir o vírus do HIV), o potencial para hepatotoxicidade é aumentado. Portanto, o uso concomitante de RIFALDIN com saquinavir/ritonavir é contraindicado (vide "Quando não devo usar este medicamento?").
Quando RIFALDIN é administrado concomitantemente tanto com halotano (medicamento usado para induzir anestesia geral) como com isoniazida (antibiótico usado para tratar tuberculose), o potencial para hepatotoxicidade (dano no fígado causado por substâncias químicas) é aumentado. O uso concomitante de RIFALDIN e halotano deve ser evitado. Pacientes recebendo tanto RIFALDIN como isoniazida devem ser rigorosamente monitorizados para hepatotoxicidade.
O uso concomitante de rifampicina com outros antibióticos causadores de coagulopatia dependente de vitamina K, como a cefazolina (ou outras cefalosporinas com cadeia lateral de N-metil-tiotetrazol) deve ser evitado, uma vez que pode levar a distúrbios de coagulação severos, que podem resultar em desfecho fatal (especialmente com doses elevadas).

Medicamento-medicamento
Efeito de RIFALDIN em outros medicamentos
Indução de Enzimas Metabolizadoras e Transportadores de Fármacos
RIFALDIN é um indutor potente e bem caracterizado de enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos. As enzimas e transportadores conhecidos por serem afetados por RIFALDIN incluem citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4, UDP-glucuroniltransferases (UGT), sulfotransferases, carboxilesterases e transportadores incluindo P-glicoproteína (P-gp) e proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2). A maioria dos medicamentos são substratos para uma ou mais dessas vias enzimáticas ou transportadores, e essas vias podem ser induzidas por RIFALDIN simultaneamente. Portanto, RIFALDIN pode acelerar o metabolismo e diminuir a atividade de certos medicamentos coadministrados ou aumentar a atividade de um pró-fármaco coadministrado (quando a ativação metabólica é necessária), e apresentar potencial para perpetuar interações medicamentosas clinicamente importantes contra muitos medicamentos e em muitas classes de medicamentos. Para manter níveis sanguíneos terapêuticos ótimos, as doses dos medicamentos podem requerer ajustes quando a administração for iniciada ou interrompida concomitantemente com RIFALDIN.

Efeito da coadministração de rifampicina com medicamentos ou classes de medicamentos
- medicamentos antirretrovirais (por exemplo, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz): diminuição da exposição do antirretroviral.
- medicamentos antiviral para hepatite C (por exemplo, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir): diminuição da exposição do medicamento antiviral para hepatite C.
- contraceptivos hormonais sistêmicos, incluindo estrogênios e progestinas: diminuição da exposição do contraceptivo.
- enalapril: diminuição da exposição do metabolito ativo do enalapril.
- anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína): diminuição da exposição da fenitoína.
- antiarrítmicos (por exemplo, disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida): diminuição da exposição dos fármacos antiarrítmicos.
- antiestrógenos (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno): diminuição da exposição do tamoxifeno e do toremifeno.
- antipsicóticos (por exemplo, haloperidol): diminuição da exposição do haloperidol.
- anticoagulantes orais (por exemplo, varfarina): diminuição da exposição da varfarina.
- antifúngicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol): diminuição da exposição do antifúngico.
- barbitúricos: diminuição da exposição do barbitúrico.
- beta bloqueadores: diminuição da exposição do beta bloqueador.
- benzodiazepinas (por exemplo, diazepam): diminuição da exposição do diazepam.
- medicamentos relacionados à benzodiazepina (por exemplo, zopiclona, zolpidem): diminuição da exposição da zopiclona e do zolpidem.
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, diltiazem, nifedipino, verapamil): diminuição da exposição do bloqueador de canais de cálcio.
- cloranfenicol: diminuição da exposição do cloranfenicol.
- claritromicina: diminuição da exposição da claritromicina.
- corticosteroides: diminuição da exposição dos corticosteroides.
- glicosídeos cardíacos: diminuição da exposição dos glicosídeos cardíacos.
- clofibrato: diminuição da exposição do clofibrato.
- dapsona: diminuição da exposição da dapsona, pode causar metemoglobinemia (diminuição do oxigénio no sangue causada por alterações nos glóbulos vermelhos).
- doxiciclina: diminuição da exposição da doxiciclina.
- fluoroquinolonas: diminuição da exposição da fluoroquinolona.
- agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias): diminuição da exposição das sulfonilureias.
- agentes imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimo): diminuição da exposição da ciclosporina e do tacrolimo.
- irinotecano: diminuição da exposição do metabolito ativo do irinotecano.
- levotiroxina: diminuição da exposição da levotiroxina.
- losartana: diminuição da exposição da losartana e dos metabolitos ativos.
- analgésicos narcóticos: diminuição da exposição dos analgésicos narcóticos.
- metadona: diminuição da exposição da metadona.
- praziquantel: diminuição da exposição do praziquantel.
- quinina: diminuição da exposição da quinina.
- antagonistas seletivos do receptor 5-HT3 (por exemplo, ondansetrona): diminuição da exposição da ondansetrona.
- estatinas metabolizadas pela CYP3A4 (por exemplo, sinvastatina): diminuição da exposição da sinvastatina.
- telitromicina: diminuição da exposição da telitromicina.
- teofilina: diminuição da exposição da teofilina.
- tiazolidinedionas (por exemplo, rosiglitazona): diminuição da exposição da rosiglitazona.
- antidepressivos tricíclicos (por exemplo, nortriptilina): diminuição da exposição da nortriptilina.
- clopidogrel: aumento da exposição dos metabolitos ativos.

Os anticoncepcionais orais podem não ser eficazes durante o tratamento, portanto, utilize outro método para evitar a gravidez. Evite tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento. A rifampicina pode causar coloração avermelhada da urina, escarro e lágrimas.

Efeitos de outros medicamentos sobre RIFALDIN
A administração concomitante de antiácidos (medicamentos usados para neutralizar o ácido do estômago) pode reduzir a absorção de RIFALDIN. A administração diária de RIFALDIN deve ser no mínimo uma hora antes da ingestão de antiácidos.

O uso concomitante de paracetamol com rifampicina pode aumentar o risco já conhecido de hepatotoxicidade (um dano ao fígado causado por substâncias químicas, dentre elas os medicamentos) em relação a cada droga.

Outras interações medicamentosas com RIFALDIN
Foi observada redução nas concentrações de atovaquone (medicamento usado para eliminar protozoários) e elevação nas concentrações de rifampicina quando estes fármacos foram administrados concomitantemente.

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

Medicamento-exame laboratorial
Níveis terapêuticos de RIFALDIN têm demonstrado inibir os testes microbiológicos padrões para folato sérico e vitamina B12. Portanto, devem ser considerados métodos alternativos de doseamento. Tem-se observado também elevação transitória de bilirrubina sérica (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). RIFALDIN pode prejudicar a excreção biliar do meio de contraste utilizado para a visualização da vesícula biliar, devido à competição pela excreção biliar. Portanto, estes testes devem ser realizados antes da administração da dose matinal de RIFALDIN. Reação cruzada e teste falso-positivo de triagem da urina para opioides têm sido relatados em pacientes recebendo rifampicina quando utilizado o método KIMS (interação cinética de micropartículas em solução). Testes confirmatórios, tais como cromatografia a gás/espectrofotometria de massa, distinguirão rifampicina de opioides.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
RIFALDIN deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
A administração de RIFALDIN deve ser feita preferencialmente em jejum, pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições.
Para assegurar rápida e completa absorção, aconselha-se a administração de RIFALDIN com estômago vazio, longe das refeições.
Você deve tomar as cápsulas com líquido, por via oral.

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

Nas infecções inespecíficas
Uso adulto: a dosagem diária sugerida é de 600 mg; nas formas graves esta dosagem pode ser aumentada para 900 a 1200 mg.
Nas infecções das vias urinárias, a dosagem diária sugerida é de 900 a 1200 mg. Dosagens maiores devem ser fracionadas em duas administrações.
Na blenorragia (doença sexualmente transmissível) é indicada uma única administração diária de 900 mg, que poderá ser repetida, eventualmente, também no 2º e 3º dia.

Uso em crianças: a dosagem diária aconselhada é de 20 mg/kg em uma ou duas administrações.
Em todos os casos (exceto na blenorragia), continuar o tratamento por mais alguns dias, mesmo após o desaparecimento dos sintomas.
Não há estudos dos efeitos de RIFALDIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Infecções e infestações
Desconhecido: colite pseudomembranosa (infecção do intestino por bactéria da espécie *C. Dificille*), gripe.

Distúrbios sanguíneos e linfáticos
Comum: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) com ou sem púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas), geralmente associada ao tratamento intermitente, porém é reversível com a descontinuação do fármaco assim que ocorrer púrpura.
Incomum: leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue).
Desconhecido: Microangiopatia trombótica (coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos) que está associada ao aumento de hematomas, hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tonturas ou vertigens; coagulação intravascular disseminada, eosinofilia (aumento de um tipo de leucócito no sangue chamado eosinófilo), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), anemia hemolítica (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue em decorrência da destruição prematura dos mesmos), distúrbios de coagulação dependentes da vitamina K (deficiência de vitamina K que diminui os níveis de protrombina e dos fatores de coagulação VII, IX e X).

Distúrbios do sistema imunológico
Desconhecido: reação anafilática (reação alérgica grave e imediata).

Distúrbios endócrino
Desconhecido: foi observada insuficiência adrenal (produção baixa de corticosteroides) 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: dor de cabeça, tontura.
Desconhecido: foram relatados casos de hemorragia cerebral e morte quando a administração de RIFALDIN foi mantida ou recomeçada após o aparecimento de púrpura.

Distúrbios oculares
Desconhecido: coloração da lágrima.

Distúrbios vasculares
Desconhecido: choque, rubor (vermelhidão), vasculite (inflamação da parede do vaso sanguíneo), sangramento.

Distúrbios respiratórios torácicos e mediastinais
Desconhecido: inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial/pneumonite), dispneia (dificuldade respiratória, falta de ar), chiado, coloração da saliva.

Distúrbios gastrointestinais
Comum: enjoo, vômito.
Incomum: diarreia.
Desconhecido: distúrbios gastrointestinais, desconforto abdominal, coloração nos dentes (que pode ser permanente).

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecido: Hepatite (inflamação do fígado), amarelamento da pele e parte branca dos olhos, aumento do nível sanguíneo das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia (concentração anormalmente alta de bilirrubina no sangue) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?") e colestase (redução do fluxo nos canais biliares, quer por diminuição ou interrupção do mesmo) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento").

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo
Desconhecido: eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) (doença que causa erupções na pele, geralmente induzida por medicamento, acompanhada de febre), Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e Necrólise Epidérmica Tóxica (doença esfoliativa da pele caracterizada por bolhas flácidas e vermelhidão, de maneira que a pele fique com a aparência de ter sido queimada), Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Droga (SHSD - Síndrome DRESS), reações cutâneas, coceira e coceira com erupção cutânea, urticária (erupção da pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), dermatite alérgica (reação alérgica da pele a determinadas substâncias), penfigóide (doença de pele que pode causar bolha e coceira).

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo
Desconhecido: fraqueza muscular, miopatia (doença muscular), dor óssea.

Distúrbios renais e urinários
Desconhecido: lesão renal aguda geralmente devido à necrose tubular aguda (distúrbio que causa lesão nas células do túbulo renal) ou nefrite tubulointersticial (um tipo de inflamação nos rins), cromaturia (urina de cor anormal).

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 (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas).

Distúrbios gerais e condições no local da administração
Muito comum: febre, calafrios.
Desconhecido: reação medicamentosa paradoxal, reaparecimento ou nova ocorrência de sintomas de infecções micobacterianas, após melhora inicial durante o tratamento. Reações paradoxais foram relatadas em até 2 semanas a 18 meses após o início do tratamento anti-tuberculose. As reações paradoxais estão tipicamente associadas a sintomas inflamatórios exagerados, incluindo febre, linfadenite (gânglios linfáticos inchados) e manifestações pulmonares (por exemplo: falta de ar e tosse), sintomas do sistema nervoso central (por exemplo: dor de cabeça) e sintomas gastrointestinais (por exemplo: perda de apetite e perda de peso) também podem ser observados em pacientes com reação paradoxal ao medicamento.

Investigações
Comum: aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de aspartato aminotransferase e aumento de alanina aminotransferase (enzimas do fígado).
Desconhecido: redução da pressão arterial, aumento da creatinina sanguínea, aumento de enzimas do fígado.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas:
Náuseas, vômitos, dor abdominal, coceira, dor de cabeça e evolução com letargia (estado de lentidão) provavelmente ocorrerão dentro de um curto período após a ingestão aguda; pode ocorrer inconsciência em caso de doença do fígado grave. Pode ocorrer aumento transitório nas enzimas hepáticas e/ou bilirrubina. Coloração marrom-avermelhada ou alaranjada da pele, urina, suor, saliva, lágrimas e fezes podem ocorrer, com intensidade proporcional à quantidade ingerida. Inchaço facial ou periorbitário (ao redor dos olhos) têm sido também relatado em pacientes pediátricos.
Hipotensão (pressão baixa), taquicardia sinusal (aceleração do ritmo cardíaco), arritmia ventricular (descompasso dos batimentos do coração), convulsões (contrações e relaxamentos involuntários musculares) e parada cardíaca foram relatados em alguns casos fatais e não fatais.

Tratamento:
Medidas de suporte intensivo devem ser instituídas e os sintomas individuais tratados assim que surgirem. Visto que é provável que náusea e vômito estejam presentes, lavagem gástrica é a medida preferida do que a indução da êmese (vômito). 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 graves. Ações de incentivo a diurese (produção de urina pelos rins) (com medições da quantidade ingerida e eliminada) podem auxiliar na promoção da eliminação do fármaco. Hemodiálise (procedimento que filtra o sangue) pode ser valiosa em alguns pacientes.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0374
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP: 40.796

Registrado, Importado e Embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi S.r.l.
Localitá Valcanello
03012 - Anagni – Itália

Ou

Fabricado por:
Sanofi Industries South Africa (PTY) LTD
315 Waltloo Road, Waltloo,
Pretoia, 0186 - África do Sul

IB071021A





Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/07/2021.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

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

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

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

10/10/2018	0983814/18-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	0983814/18-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
17/01/2019	0049588/19-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2019	0049588/19-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2019	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
29/04/2019	0382046/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2019	0382046/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
05/12/2019	3361338/19-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	0629762/19-5	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	02/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6
07/04/2020	1048567/20-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2020	0753038/20-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	12/03/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

18/05/2020	1554943/20-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2020	1554943/20-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
21/07/2020	2371739/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/07/2020	2371739/20-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/07/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
09/09/2020	3055324/20-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2020	3055324/20-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2020	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
23/02/2021	0723448/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	0723448/21-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2021	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

11/03/2021	0957171/21-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2021	0957171/21-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDIAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6
06/07/2021	2624429/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/07/2021	2624429/21-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/07/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDIAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

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