



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

RIMACTÁN

Rifampicina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rimactán 300 mg cápsulas duras

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rimactán 300 mg cápsulas duras: 300 mg de rifampicina por cápsula dura.

Lactosa y otros excipientes c.s.

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: 600 mg de rifampicina por comprimido recubierto.

Excipientes: sacarosa y otros excipientes c.s.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Rimactán 300 mg cápsulas duras: Cápsulas duras opaca del nº 1, de dos colores, la parte inferior de color pardo rojizo y la parte superior marrón.

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: Comprimidos recubiertos de color amarillo claro, en forma de cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tuberculosis (todas las formas)

La principal indicación de Rimactán es la tuberculosis. Rimactán debe utilizarse siempre en combinación con otros agentes antituberculosos (ver sección 4.2).

Brucelosis

En combinación con una tetraciclina, como p.ej. doxiciclina.

Profilaxis de la meningitis meningocócica

En la profilaxis de personas que han estado en contacto estrecho con pacientes con meningitis meningocócica (p.ej. en casa, guardería, colegio, alojamientos colectivos). En estas personas se puede reducir el aumento significativo del riesgo de infección combatiendo o eliminando los gérmenes (*Neisseria meningitidis*) de la nasofaringe.

Se prestará especial atención a los primeros síntomas de una infección manifiesta ya que los gérmenes pueden transformarse rápidamente en resistentes.

Rimactán no debe utilizarse para el tratamiento de una meningitis meningocócica (ver sección 4.4.).

Infecciones no micobacterianas

En las infecciones no micobacterianas, p.ej. infecciones por estafilococos, Rimactán solo debe utilizarse:

- si los gérmenes son resistentes a los antibióticos de primera línea, que normalmente son eficaces,
- si se ha demostrado que los gérmenes son sensibles a la rifampicina,
- si se administra con otros antibióticos/agentes quimioterápicos a los cuales el germen es sensible,
- si previamente se ha excluido el diagnóstico de tuberculosis y lepra.

4.2 Posología y forma de administración

Tuberculosis (todas las formas)

Adultos con peso inferior a 50 kg: 450 mg de Rimactán al día

Adultos de 50 kg de peso o más: 600 mg de Rimactán al día

Lactantes y niños: 10-20 mg/kg de Rimactán al día.

Dosis máxima diaria: 600 mg [69, 70, 88]

Los agentes quimioterápicos que actualmente se emplean en el tratamiento combinado de la tuberculosis son: rifampicina (Rimactán) (RMP), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB), estreptomycin (STM).

Las dosis recomendadas por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) son [88]:

Fármaco	Diariamente			Dos veces a la semana			Tres veces a la semana		
	mg/kg		mg máx.	mg/kg		mg máx.	mg/kg		mg máx.
	Niños	Adultos		Niños	Adultos		Niños	Adultos	
RMP	10-20	10	600	10-20	10	600	10-20	10	600
INH	10-20	5	300	20-40	15	900	20-40	15	900
PZA	15-30	15-30	2.000	50-70	50-70	4.000	50-70	50-70	3.000
EMB	15-25	5-25	2.500	50	50	2.500	25-30	25-30	2.500
STM	20-30	15	1.000	25-30	25-30	1.500	25-30	25-30	1.000

Para alguno de los fármacos indicados en la tabla anterior, las dosis recomendadas por los CDC pueden diferir un poco de las dosis recomendadas por la OMS [89].

Para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con esputo positivo, hoy en día se da preferencia a los siguientes esquemas posológicos [70-75, 85, 88-91]:

- **Terapia continua (7 veces a la semana)**

Duración total de 9 meses:

Fase inicial de 2 meses: RMP+INH+PZA+EMB o STM

Fase de continuación de 7 meses: RMP+INH

Se recomienda una duración de 9 meses en los casos de tuberculosis con infección de VIH [88, 90, 92] y en caso de meningitis tuberculosa, tuberculosis diseminada, o afección espinal con complicaciones neurológicas [89, 90].

Duración total de 6 meses:

Fase inicial de 2 meses: RMP+INH+PZA+EMB o STM

Fase de continuación de 4 meses: RMP+INH

- **Terapia parcialmente intermitente**

Duración total de 6 meses:

Fase inicial de 2 meses: RMP+INH+PZA+EMB o STM diariamente

Fase de continuación de 4 meses: RMP+INH de 2 a 3 veces a la semana

- **Terapia totalmente intermitente**

Duración total de 6 meses: RMP+INH+PZA+EMB o STM 3 veces a la semana

Independientemente del tratamiento que se siga, debe tenerse en cuenta en todos los pacientes la estrategia DOTS (tratamiento bajo observación directa, a corto plazo, es decir con la administración de los agentes tuberculostáticos bajo supervisión) [140].

Las recomendaciones posológicas para tuberculosis pulmonar [89, 92] con esputo negativo y tuberculosis extrapulmonar [70, 73, 88-90, 92, 93], y las recomendaciones posológicas para ancianos y/o pacientes desnutridos, así como para aquellos con lesión hepática grave [73], pueden encontrarse en la literatura médica.

Brucelosis

Rimactán: 900 mg diarios en una única dosis tomada por la mañana con el estómago vacío.

Doxiciclina: 200 mg diarios una vez al día con la cena.

La duración del tratamiento debe ser de unos 45 días.

Profilaxis de la meningitis meningocócica

Adultos: 600 mg cada 12 horas durante 2 días

Niños: 10 mg/kg cada 12 horas durante 2 días

Lactantes: 5 mg/kg cada 12 horas durante 2 días

El tratamiento profiláctico debe empezarse cuanto antes [79-82].

Infecciones no micobacterianas

En combinación con otros antibióticos/agentes quimioterápicos [76-78]

Adultos: 600-1200 mg diarios repartidos en dos dosis.

Lactantes y niños: 10-20 mg/kg diarios.

Niños prematuros y recién nacidos

Estos pacientes sólo deben tratarse en casos de emergencia y con especial precaución, dado que todavía no tienen totalmente desarrollado su sistema enzimático hepático.

Forma de administración:

Para asegurar una absorción óptima, Rimactán debe tomarse preferiblemente con el estómago vacío, media hora antes de una comida [8, 12, 13, 89].

La suspensión debe agitarse bien antes de su uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida o sospechada, a las rifamicinas o a cualquier excipiente incluido en Rimactán (ver sección 4.4).

Un historial de hepatitis inducida por el fármaco y enfermedad hepática aguda independientemente de su origen

Porfiria

Deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min (ver sección 4.4).

Uso concomitante con voriconazol y los inhibidores de la proteasa. (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Resistencia

Para prevenir la aparición de las resistencias bacterianas, en el tratamiento de infecciones la rifampicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos/agentes quimioterápicos [1, 7, 89].

Reacciones de hipersensibilidad de aguda a grave

Rimactan deberá ser retirado inmediatamente si se presentan reacciones de hipersensibilidad aguda graves, tales como trombocitopenia, purpura, anemia hemolítica, disnea y ataques asmáticos, shock o insuficiencia renal ya que son reacciones adversas que rifampicina puede provocar en casos excepcionales. Los pacientes que desarrollen tales reacciones no deberán nunca volver a tratarse de nuevo con rifampicina.

Rimactan deberá retirarse si aparecen otros signos de hipersensibilidad, tales como fiebre o reacciones dérmicas. Por razones de seguridad, el tratamiento no deberá continuarse o reanudarse con rifampicina.

Terapia intermitente

“El síndrome gripal” (ver sección 4.8) aparece principalmente durante la terapia intermitente y puede ir seguido de complicaciones graves, como trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, disnea y ataques similares a los del asma, shock e insuficiencia renal. En el momento que aparezcan, debe considerarse la posibilidad de cambiar a la medicación diaria [21]. Este cambio se realizará siempre que “el síndrome gripal” se presente en una forma relativamente grave y, si aparecen las complicaciones antes mencionadas, debe suspenderse inmediatamente la medicación y nunca reinstaurarse [21].

Cuando se realiza un cambio de la terapia intermitente a la diaria, debe aumentarse la dosis, empezando el primer día con 75-150 mg. La dosis terapéutica deseada debe alcanzarse en 3-4 días [21]. Durante este tiempo debe monitorizarse la función renal del paciente. Los corticoesteroides pueden ser útiles ya que pueden atenuar las posibles reacciones inmunopatológicas.

Reanudación de la terapia tras su interrupción

Debido a que pueden aparecer en algunos casos raros reacciones adversas graves tales como shock y fallo renal, la reanudación del tratamiento debe hacerse aumentando la dosis bajo estricta vigilancia (ver “Terapia intermitente”) [21].

Niños prematuros y recién nacidos

Estos pacientes sólo deben tratarse en casos de emergencia y con especial precaución, dado que todavía no tienen totalmente desarrollado su sistema enzimático hepático.

Deterioro de la función hepática, desnutrición, alcoholismo

Rifampicina se metaboliza en el hígado. Frecuentemente se presentan niveles altos de transaminasas, por encima del límite superior normal (ULN). La disfunción hepática puede presentarse en las primeras semanas del tratamiento volviendo a los intervalos normales usualmente de manera espontánea, sin la interrupción del tratamiento, y normalmente durante el tercer mes de tratamiento. Con rifampicina, si bien son frecuentes ligeros aumentos de las enzimas hepáticas, la ictericia clínica o la evidencia de hepatitis son raras. En los pacientes que toman juntos isoniazida y rifampicina, un patrón colestático con la fosfatasa alcalina elevada sugiere que



rifampicina es el agente causante, mientras que un aumento de las transaminasas puede ser causado por isoniazida, o rifampicina, o la combinación de ambos agentes.

Los pacientes con la función hepática deteriorada tales como aquellos con enfermedades hepáticas crónicas, alcohólicos crónicos o pacientes con desnutrición, deberán ser tratados con precaución y bajo estricta supervisión médica. Debe tenerse en consideración la toxicidad hepática de los agentes quimioterápicos empleados concomitantemente con rifampicina, como p.ej. isoniazida o pirazinamida. En presencia de deterioro grave de la función hepática o ictericia deberá reducirse la dosis.

En estos pacientes, deberá realizarse una monitorización cuidadosa de la función hepática, especialmente de la transaminasa glutámica pirúvica sérica (SGPT/ALAT) y la transaminasa glutámica oxaloacética sérica (SGOT/ASAT) antes de la terapia y semanalmente o quincenalmente durante la misma. Si se presentan signos de lesión hepatocelular, deberá discontinuarse Rimactan.

Un aumento moderado de los niveles de bilirrubina y/o transaminasas no constituye por sí sólo una indicación para la interrupción del tratamiento; más bien, la decisión deberá tomarse después de repetir estos ensayos de la función hepática, anotar la tendencia en los niveles y considerarlos junto con la condición clínica del paciente.

La discontinuación de rifampicina está recomendada si la función hepática no vuelve a la normalidad o las transaminasas exceden 5 veces el ULN.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica, así como en los alcohólicos crónicos y los pacientes desnutridos, deberán evaluarse los beneficios terapéuticos del tratamiento con Rimactan frente a los posibles riesgos.

En todos los pacientes con tuberculosis deberán medirse antes del tratamiento la función hepática.

Si un paciente no evidencia enfermedad hepática pre-existente y la función hepática es normal en el pretratamiento, los ensayos de la función hepática sólo se repetirán si aparece fiebre, vómitos, ictericia u otra deterioración en el estado de los pacientes.

Rifampicina deberá suspenderse si se presentan cambios clínicamente significativos de la función hepática. Deberá considerarse la necesidad de otras formas de terapia antituberculosa y un régimen diferente. El aviso urgente deberá obtenerse de un especialista en el manejo de la tuberculosis. Si se reanuda rifampicina después de que la función hepática vuelva a la normalidad, deberá monitorizarse diariamente la función hepática hasta que se establezca la dosis de mantenimiento. Esta deberá seguirse en ensayos semanales durante dos semanas y después en ensayos cada dos semanas durante las seis semanas siguientes. A partir de aquí la función hepática deberá monitorizarse periódicamente.

Profilaxis de la meningitis meningocócica

Debido a la posibilidad de que la bacteria desarrolle resistencia, las personas que hayan tenido contacto y estén en tratamiento profiláctico deben permanecer bajo una estrecha observación. Debe prestarse una especial atención a cualquier signo de desarrollo de la enfermedad.

Rimactán no debe utilizarse para el tratamiento de meningitis meningocócica.

Contracepción

Para evitar toda posibilidad de embarazo durante el tratamiento con Rimactán, deben utilizarse métodos de contracepción no hormonales (ver sección 4.5.).

Pruebas analíticas

Durante el tratamiento prolongado e incluso al comienzo del tratamiento [89], si es posible, deben realizarse periódicamente [22] recuentos sanguíneos y pruebas de función hepática.

Riesgo de aspiración en niños

Rimactan oral no está recomendado en niños menores de 6 años de edad debido al riesgo de aspiración.

Interrupción del tratamiento

En caso de interrupción del tratamiento, informe a su médico o farmacéutico, sobre todo, si le cambiaron el tratamiento de Rimactan solución por Rimactan comprimidos/cápsulas.

Advertencias frente al uso de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección de tuberculosis latente

No debe usarse un régimen con rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección de la tuberculosis latente (LTBI) debido al riesgo de lesión hepática grave. Para el tratamiento de la LTBI los médicos determinarán el uso de los regímenes alternativos recomendados.

Para el tratamiento en personas con enfermedad de tuberculosis activa la administración de rifampina y pirazinamida puede continuar en regímenes de multifármacos.

Información importante sobre alguno de los componentes de Rimactan

.

Rimactan 600 mg comprimidos recubiertos contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Rimactan 600 mg comprimidos contiene almidón de maíz.

Rimactan 300 mg cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a Galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso concomitante de los siguientes productos medicinales con Rimactan: voriconazol e inhibidores de la proteasa, (ver sección 4.3.).

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales con Rimactan requiere una precaución de uso por monitorización de los parámetros específicos o mediante una observación clínica:

- tiagabina
- prazicuantel
- atazanavir

- agentes inmunosupresores (tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, leflunomida)
- gefitinib
- irinotecan
- análogos de la meglitinida, incluyendo repaglinida y nateglinida

Influencia de otros productos medicinales sobre Rimactan:

Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de rifampicina. Para evitar esta interacción, Rimactan deberá tomarse al menos 1 hora antes que los antiácidos.

Influencia de Rimactan sobre otros productos medicinales:

La rifampicina es el inductor más potente del sistema del citocromo P450 (CYP450), notablemente de las dos subfamilias CYP3A y CYP2C, lo que representa más del 80% de las isoenzimas del CYP 450. Por lo tanto la rifampicina puede aumentar el metabolismo de numerosos fármacos administrados concomitantemente que pueden ser metabolizados, parcial o totalmente, por estas dos subfamilias del CYP450. Además, rifampicina también induce UDP-glucuroniltransferasa, otra enzima involucrada en el metabolismo de algunos fármacos. Esto puede resultar en niveles plasmáticos subterapéuticos de los fármacos administrados simultáneamente, con una disminución o incluso una pérdida del efecto.

Los fármacos que son eliminados por el metabolismo deberán sólo usarse concomitantemente con Rimactan si las concentraciones plasmáticas o la respuesta/reacciones adversas puede ser monitorizada y la dosis deberá ajustarse adecuadamente. La monitorización deberá realizarse regularmente durante la terapia con Rimactan y durante las 2-3 semanas después de discontinuar la terapia.

Los efectos inductores de la enzima de la rifampicina alcanzan el máximo en 10 días y disminuyen gradualmente durante un período de 2 o más semanas después de discontinuar el tratamiento con rifampicina, factores que deberán tenerse en cuenta si se aumenta la dosis de otros fármacos durante el tratamiento con Rimactan.

Para la consideración del impacto de Rimactan sobre las concentraciones de otros fármacos administrados simultáneamente, las recomendaciones serán las siguientes:

Interacciones con rifampicina:

Está contraindicado el uso de Rimactan concomitantemente con los siguientes fármacos voriconazol e inhibidores de la proteasa, (ver sección 4.3.).

No se recomienda el uso de los siguientes fármacos concomitantemente con Rimactan: nevirapina, simvastatina, anticonceptivos orales y ritonavir (cuando se administra a dosis bajas como un suplemento puede presentarse una reducción marcada de la concentración plasmática) (ver sección 4.4.).

El uso concomitante de rifampicina con imatinib, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de estos medicamentos.

El uso concomitante de los siguientes fármacos con Rimactan requiere una precaución de empleo por la monitorización de los parámetros específicos o mediante una observación clínica: antagonistas del calcio, antiarrítmicos de clase I (quinidina, disopiramida), anticoagulantes orales, antifúngicos azoles (excepto voriconazol), antivirales (tales como atazanavir), buspirona, carvedilol (debido a su uso en la insuficiencia cardíaca y su bajo margen terapéutico en esta indicación),



agentes inmunosupresores (tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, leflunomida), clozapina, corticosteroides, gestrinona, estrógenos y progestagenos administrados como terapia de sustitución hormonal, haloperidol, hormonas tiroideas, metadona, morfina, efavirenz, propafenona, terbinafina, tiagabina, zidovudina, zolpidem, zaleplon, carbamazepina, fenitoina, teofilina, benzodiazepinas, digitalis, dapsona, atovacona, repaglinida o antidiabéticos orales de tipo sulfonilurea, antagonistas del receptor beta (si se metabolizan hepáticamente tales como metoprolol, propranolol), cloranfenicol, claritromicina, telitromicina, antidepresores tricíclicos, ácido p-aminosalicílico, cimetidina, mexiletina, nevirapina, fluvastatina, etorocoxib, rofecoxib, imidapril, gefitinib, irinotecan, análogos de la meglitinida, incluyendo repaglinida y nateglinida, y los antieméticos antagonistas del receptor 5-HT₃ (incluyendo tropisetron y ondansetron), tocainida, lorcainida, hexobarbital, nortriptilina, azatioprina, enalapril, fexofenadina, prazicuantel.

Si bien el uso concomitante de isoniazida, pirazinamida y rifampicina es común y evaluable terapéuticamente, la toxicidad hepática puede incrementar.

La rifampicina puede retardar la excreción biliar de los métodos de contraste utilizados por rayos-X de la vesícula biliar.

Las técnicas microbiológicas para ensayar el ácido fólico y la vitamina B12 en el suero no son adecuadas para utilizarlas durante el tratamiento con Rimactan.

4.6 Embarazo y lactancia

El tratamiento deberá ser considerado caso por caso después de evaluar el beneficio de la combinación del fármaco.

Rimactan solamente puede administrarse durante el embarazo si se juzga que el beneficio potencial para la madre excede el riesgo potencial en el feto.

En los datos clínicos limitados sobre la exposición en el embarazo, no se ha observado ningún incremento en la proporción de malformaciones fetales. Rifampicina atraviesa la placenta. Además se observó un aumento de la incidencia de espina bífida y de fisura palatina.

La administración de rifampicina durante las primeras semanas del embarazo puede causar hemorragia postnatal en la madre y en el niño recién nacido. Este puede necesitar tratamiento con preparaciones de vitamina K. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a la dosis de 150 mg/kg (ver sección 5.3.).

La rifampicina pasa a través de la leche materna pero no se han observado reacciones adversas en los niños amamantados. Por lo tanto las madres pueden continuar amamantando a su hijos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

La administración de Rimactan puede producir fatiga, somnolencia, vértigos y ligeros mareos, por lo que antes de conducir vehículos o manejar maquinaria se debe establecer cómo puede afectar la toma de dicho medicamento de forma individual.

4.8 Reacciones adversas

Reacciones adversas

Frecuencia estimada:	<i>Muy frecuente:</i>	$\geq 1/10$
	<i>Frecuente:</i>	$\geq 1/100$ a $<1/10$
	<i>Poco frecuentes:</i>	$\geq 1/1.000$ a $<1/100$
	<i>Raras:</i>	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
	<i>Muy raras:</i>	$< 1/10.000$

Reacciones adversas de la rifampicina que pueden presentarse durante la terapia diaria continua o intermitente

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático	<i>Muy Raras</i>	Leucopenia transitoria, eosinofilia, agranulocitosis. Trombocitopenia y purpura trombocitopénico son halladas más frecuentemente con la terapia intermitente que con el tratamiento diario continuo, durante el cual pueden aparecer solamente en casos muy raros. Cuando la administración de rifampicina continua después de la aparición de purpura, se ha informado de hemorragia cerebral y muertes. (ver sección 4.4). <u>Hemolisis</u> , anemia hemolítica.
Alteraciones endocrinas	<i>Muy Raras</i>	Alteraciones menstruales (en casos extremos amenorrea); inducción de crisis en pacientes con Addison (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
Alteraciones psiquiátricas	<i>Raras</i>	Confusión mental
Alteraciones del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i>	Fatiga, somnolencia, cefalea, ligeros mareos, vértigo
	<i>Raras</i>	Ataxia, debilidad muscular
Alteraciones oculares	<i>Frecuentes</i>	Enrojecimiento de los ojos, decoloración permanente de las lentes de contacto blandas
	<i>Raras</i>	Alteraciones visuales, Diversos signos y síntomas, tales como ej. conjuntivitis exudativa
Alteraciones gastrointestinales	<i>Frecuentes</i>	Anorexia, náusea, dolor abdominal, hinchazón
	<i>Poco frecuentes</i>	Vómitos o diarrea,
	<i>Muy raras</i>	Casos aislados de gastritis erosiva y colitis pseudomembranosa
Alteraciones de la piel y tejido	<i>Frecuentes</i>	Eritema, prurito con o sin rash de la piel, <u>urticaria</u>



subcutáneo	<i>Raras</i>	Algunas reacciones de la piel tales como el Síndrome de Stevens-Johnson y reacciones de hipersensibilidad generalizadas, ej. dermatitis exfoliativa, síndrome Lyell's y reacciones penfigoides
Alteraciones hepatobiliares	<i>Frecuentes</i>	Aumento asintomático de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4)
	<i>Raras</i>	Hepatitis o ictericia, inducción de porfiria (ver sección 4.3)
Alteraciones renales y urinarias	<i>Raras</i>	<u>Se ha informado de aumentos de BUN (nitrógeno uréico en sangre) y ácido úrico en suero. Se ha informado de insuficiencia renal aguda debida a hemoglobinuria, hematuria, nefritis intersticial, glomerulonefritis y necrosis tubular.</u>
Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración	<i>Frecuentes</i>	Decoloración rojiza de los líquidos corporales y secreciones tales como ej. orina, esputo, lágrimas, heces, saliva y sudor.
	<i>Raras</i>	Colapso, shock, edema

Reacciones adversas de rifampicina presentes principalmente durante la terapia intermitente o en la reanudación del tratamiento después de una interrupción temporal

En aquellos pacientes que toman rifampicina en una base diaria o en aquellos que reanudan el tratamiento con el fármaco después de una interrupción temporal, puede presentarse un síndrome influenza ("síndrome gripal") que muy probablemente sea de origen inmunopatológico. Se caracteriza por fiebre, temblores, y posiblemente cefalea, vértigos y dolor músculo-esquelético. En casos poco frecuentes el "síndrome gripal " puede estar seguido de trombocitopenia, purpura,

disnea, ataques asmáticos, anemia hemolítica, shock e insuficiencia renal aguda. Sin embargo, estas complicaciones graves también pueden ser súbitas sin ningún “síndrome gripal” precedente, principalmente cuando el tratamiento se reanuda después de una interrupción temporal o cuando la rifampicina se administra solamente una vez a la semana en dosis altas (25 mg/kg o más). Cuando se administra Rimactan a dosis bajas (600 mg) 2-3 veces a la semana, el síndrome se ha hallado con menos frecuencia, en tales casos su incidencia es comparable a la observada durante la medicación diaria (ver sección 4.4).

Efectos relacionados con la administración intravenosa:

Durante la prolongación (más de 30 días) de la administración i.v., se presenta comúnmente tromboflebitis local. El personal de enfermería que prepara y aplica las infusiones puede desarrollar reacciones de hipersensibilidad en las manos y en la cara.

4.9 Sobredosificación

Toxicidad: La administración de 100 mg/kg a niños (1-4 años) resulta en síntomas dérmicos típicos. 15 g a adultos resulta en intoxicación letal. 12 g a adultos resulta en intoxicación moderada y 60 g a adultos resulta en intoxicación extremadamente grave.

Signos y síntomas

Coloración marrón rojiza o naranja de la piel, el esputo, las lágrimas, el sudor y las heces (“Síndrome del hombre rojo”), náuseas, vómitos, dolores abdominales, hepatomegalia, ictericia, niveles elevados de enzimas hepáticas, posibilidad de edema pulmonar agudo, letargo, obnubilación, convulsiones [22].

Síntomas: enfermedad gastrointestinal, vómitos, sudoración, disnea, ataques, insuficiencia renal, complicación hepática, pérdida de conciencia, prurito generalizado. Decoloración rojo-naranja de la piel y orina, edema facial. Posibilidad de edema pulmonar.

Tratamiento: Si se autoriza, lavado de estómago, dosis repetidas de carbón. Tratamiento sintomático. Puede requerirse diálisis en caso de insuficiencia renal. En presencia de lesión hepática grave, colecistectomía si es necesario. Tener presente que en una sobredosis deberá tenerse en cuenta el uso de otros fármacos en combinación con Rimactan ya que podrían necesitarse medidas específicas adicionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La rifampicina es un antibiótico del grupo de las rifamicinas que ejerce, tanto *in vitro* como *in vivo*, su efecto bactericida frente al *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que su actividad varía frente a otras especies atípicas de micobacterias [1].

Su espectro de acción también incluye la *M. leprae*, así como otras bacterias gram-positivas y gram-negativas [1, 3].

Las concentraciones mínimas inhibitorias (mg/ml) *in vitro* son [1-3]:

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,005-0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,008-0,015
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,015-1,0
<i>Haemophilus influenza</i>	0,5-64
<i>Legionella pneumophila</i>	0,015-0,03

<i>Mycobacterium leprae</i> (pie de ratón)	0,3
--	-----

Los efectos bactericidas *in vivo* abarcan no sólo microorganismos que se encuentran en espacios extracelulares sino también aquellos localizados en los espacios intracelulares. Tiene importancia clínica su efecto esterilizante [4-6, 85].

Mecanismo de acción: la rifampicina inhibe la polimerasa ARN dependiente del ADN de cepas bacterianas sensibles, sin producir ningún efecto en la enzima correspondiente de los mamíferos [7].

Debido a la rápida aparición de resistencias a la rifampicina, no debe utilizarse en monoterapia para tratar infecciones manifiestas [1, 7]. Las bacterias resistentes a la rifampicina no presentan resistencia cruzada con otros antibióticos, excepto con los derivados de la rifamicina [36].

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La sustancia activa, rifampicina, es rápidamente y completamente absorbida a partir de la suspensión oral [9, 11, 131], los comprimidos recubiertos y las cápsulas duras. Tras una dosis única de 600 mg de rifampicina tomada con el estómago vacío, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente de 10 mg/ml de 2 a 3 horas después de la administración [10, 17].

La ingestión simultánea de alimentos reduce la absorción de la rifampicina [12, 13].

Distribución

El volumen de distribución aparente es en adultos de 1,6 l/kg [132] y de 1,1 l/kg en niños [133]. La unión a proteínas séricas es del 84%-91% [134].

La rifampicina penetra rápidamente en diversos fluidos y tejidos corporales, incluido el tejido óseo [35]. Cruza la barrera hematoencefálica si las meninges están inflamadas, pero los niveles en líquido cefalorraquídeo pueden estar por encima de la concentración mínima inhibitoria para *Mycobacterium tuberculosis* durante hasta dos meses con la terapia continua de 600 mg/día por vía oral [135].

La rifampicina atraviesa la barrera placentaria humana y se excreta con la leche materna. No obstante, el lactante no recibirá más del 1% de la dosis terapéutica habitual [9, 136].

Metabolismo

La rifampicina es transformada en hígado en su metabolito principal, 25-O-desacetil rifampicina, que es microbiológicamente activo, y al igual que la rifampicina, sufre circulación entero-hepática. La rifampicina induce su propio metabolismo [9].

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática de la rifampicina aumenta cuando incrementamos la dosis: 2,5 h, 3-4 h y unas 5 h tras la administración única de 300 mg, 600 mg y 900 mg, respectivamente [9, 10, 137]. A los pocos días de una administración diaria continua, la biodisponibilidad de la rifampicina disminuye, con valores de vida media de 1-2 h tras la administración de dosis repetidas de 600 mg. Debido a que la rifampicina induce su propio metabolismo hepático, su aclaramiento sistémico es de aproximadamente 6 l/h. tras la primera dosis y de 9 l/h tras dosis repetidas [16].

Aunque la mayor parte del fármaco se elimina por bilis, el metabolito desacetilado supone un 80% de la cantidad excretada, la rifampicina también se detecta en la orina. [8, 10]

En un rango de dosis de 150-900 mg se elimina por orina sin metabolizar el 4-18% de la dosis, porcentaje que varía en función de la dosis [138].

Características de pacientes

Las concentraciones plasmáticas en pacientes de edad avanzada son comparables a las de los pacientes jóvenes [9, 19].

Los pacientes con alteración de la función renal presentan vidas medias mayores a partir de dosis superiores a 600 mg diarios. No es necesario reducir la dosis por debajo de 600 mg diarios en pacientes con alteración de la función renal que presenten una función hepática normal [9].

La rifampicina se elimina por peritoneo o hemodiálisis. No es necesario un ajuste de dosis durante la diálisis [10].

En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas aumentaron y la vida media fue más prolongada. Se debe ajustar la dosis en caso de disfunción hepática grave [8, 9].

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Solo existe una evidencia limitada del potencial carcinogénico de la rifampicina en animales. Tras la administración oral en dos cepas de ratones, se observó un aumento significativo de tumores malignos y benignos en hepatocitos de hembras de una de las especies (de conocida susceptibilidad a hepatomas) tras 1 año de tratamiento con rifampicina en cantidades equivalentes a 2-10 veces la dosis clínica máxima. No se ha detectado evidencia de carcinogénesis en las hembras de la otra cepa ni en los machos de ambas cepas, así como tampoco en las ratas de ambos sexos tratados durante 2 años [139].

Mutagenicidad:

En varios ensayos a corto plazo realizados *in vitro* e *in vivo* en animales, rifampicina no indujo efectos mutagénicos. Se observó, según el método de evaluación empleado, un ligero aumento en las aberraciones cromosómicas en cultivos de células humanas [117].

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Rimactán 300 mg cápsulas duras:

lactosa

estearato de calcio.

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos:

sacarosa

almidón de maíz

laurilsulfato de sodio

talco

carboximetilcelulosa de sodio

estearato de calcio

hipromelosa

povidona

dióxido de titanio (E171)

celulosa microcristalina

amarillo óxido de hierro (E172)

polietilenglicol 8000

vinilpirrolidona acetato



6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Período de validez

Rimactán 300 mg cápsulas duras: 4 años

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: 4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas duras y los comprimidos recubiertos deben mantenerse protegidos del calor y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rimactán 300 mg cápsulas duras: Blíster de Al/PVC/PE/PVDC. Envases con 10 y 60 cápsulas duras.

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: Blíster de Al/PVC/PE/PVDC. Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas legales.

7. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Avda. Osa Mayor, 4 (Aravaca (Madrid))

- 28023 - España

Tlf: 91 548 95 76

Fax: 91 548 95 78

Email: www.sandoz.com

8. NÚMERO DE REGISTRO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rimactán 300 mg cápsulas duras: 49.034

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: 53.520

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rimactán 300 mg cápsulas duras: Abril 1970

Rimactán 600 mg comprimidos recubiertos: Abril 1976

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

Junio de 2007.