



### Rifampicina junto con Saquinavir / Ritonavir:

Se ha observado hepatitis inducida por fármaco con elevación marcada de transaminasas en voluntarios sanos que recibieron Rifampicina 600 mg una vez por día en combinación con Ritonavir 100mg / Saquinavir 1000 mg dos veces por día.

### Interferencia con reacciones de laboratorio:

Los niveles séricos terapéuticos de Rifampicina pueden inhibir los métodos microbiológicos de dosificación de folatos y vitamina B12 en suero. Por lo tanto se deberán considerar métodos alternativos. Se han observado elevaciones transitorias de bromosulfaleína (BSP) y bilirrubina séricas por lo cual se aconseja realizar estas determinaciones antes de administrar la dosis matinal de Rifampicina.

### Embarazo y lactancia

A dosis altas, la Rifampicina ha mostrado tener acción teratogénica en roedores. La Rifampicina atraviesa la barrera placentaria y se excreta con la leche materna.

Por lo tanto, no se aconseja la administración de Rifampicina a mujeres embarazadas, ni a mujeres que amamentan, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales para el recién nacido a juicio del profesional responsable.

Cuando se administra Rifampicina durante las últimas semanas de embarazo se indica un tratamiento complementario con vitamina K a fin de prevenir posibles hemorragias postnatales en la madre y en el neonato.

### REACCIONES ADVERSAS

Las Reacciones adversas que se presentan tanto con tratamiento diario como intermitente con Rifampicina incluyen:

#### Dermatológicas:

Pueden ocurrir reacciones cutáneas leves y autolimitadas que no parecen ser alérgicas.

Típicamente incluyen prurito y eritema con o sin erupción. Las reacciones cutáneas de hipersensibilidad son más graves pero muy raras.

#### Gastrointestinales:

Anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, flatulencia, ictericia, calambres abdominales, colitis pseudomembranosa y diarrea. A pesar de que el C. difficile ha mostrado ser sensible "in vitro" a la Rifampicina, esta droga puede causar hepatitis, por lo que la función hepática deberá ser monitoreada mediante los ensayos de laboratorio correspondiente (Ver advertencias).

#### Hematológicas:

Puede presentarse trombocitopenia con y sin púrpura, generalmente asociada con un tratamiento intermitente. Es reversible si la droga se suspende inmediatamente. Se han presentado casos de hemorragia cerebral y muerte cuando la administración de la Rifampicina se continuó o reinició luego de la aparición de la púrpura. En un pequeño porcentaje de pacientes se ha observado leucopenia, anemia hemolítica y disminución de hemoglobina.

#### Hepatotoxicidad:

Se ha observado hepatitis inducida por fármaco con elevación marcada de transaminasas en voluntarios sanos que recibieron Rifampicina 600 mg una vez por día en combinación con Ritonavir 100 mg / Saquinavir 1000 mg dos veces por día

#### Sistema Nervioso Central:

Dolor de cabeza, fiebre, fatiga, ataxia, mareos, dificultad de concentración, confusión mental, cambios en el comportamiento, debilidad muscular. También se han informado raros casos de miopatías.



### Oculares:

Trastornos de la visión.

### Renales:

Se han reportado casos de elevación de BUN, y del ácido úrico en suero.

### SOBREDOSIFICACIÓN

#### Signos y síntomas:

Náuseas, vómitos y somnolencia pueden ocurrir dentro de un período corto pos-ingesta de la medicación; en caso de enfermedad hepática severa concurrente puede haber también pérdida de la conciencia, aparición de una pigmentación marrón rojiza o anaranjada de la piel, orina, saliva, sudoración, lágrimas y heces, cuya intensidad será proporcional a la cantidad de droga ingerida.

Pocas horas después de una sobredosificación grave puede desarrollarse agrandamiento del hígado con debilitamiento. La ictericia puede desarrollarse rápidamente; el compromiso hepático puede ser más acentuado en pacientes con insuficiencia previa de la función hepática. Otros parámetros permanecen normales. Los niveles de bilirrubina pueden aumentar rápidamente con la sobredosificación severa, los niveles de las enzimas hepáticas pueden ser afectados especialmente cuando exista disfunción hepática previa. El efecto directo sobre el sistema hematopoyético, niveles electrolíticos y en el balance ácido base, es improbable.

#### Tratamiento:

En caso de sobredosificación se debe realizar lavaje gástrico lo antes posible.

Luego de evacuar el contenido gástrico la instilación de carbón activo dentro del estómago puede ayudar a absorber la droga remanente del tracto gastrointestinal. Puede requerirse medicación antiemética para controlar náuseas y/o vómitos severos. La estimulación de la diuresis (con mediciones de ingresos y egresos) ayudan a la pronta excreción de la droga. En algunos pacientes la hemodíalisis puede ser de valor. No se han reportado casos fatales por sobredosificación con ingesta de hasta 12 g de Rifampicina. Se conoce un caso de sobredosificación fatal en un hombre de 25 años que falleció luego de autoadministrarse 60 g de Rifampicina. En pacientes con funcionamiento hepático normal pre-tratamiento, la inversión del agrandamiento hepático como así también de la función excretora hepática deteriorada, puede llegar a observarse dentro de las 72 horas, con rápido retorno a la normalidad. Se deberán instituir medidas de soporte intensivo y tratar los síntomas individualmente, según su aparición, incluyendo la desobstrucción de las vías aéreas y terapia de reposición con piridoxina (vitamina B6). No obstante no haberse observado en el hombre, estudios en animales sugieren una posible acción neurodepresora asociada a muy altas dosis de Rifampicina.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777



### PRESENTACIONES

#### Cápsulas de 300 mg:

Envases conteniendo 8,16, 96, 480 y 960 cápsulas, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

#### Suspensión oral 2%:

Envase conteniendo 50 ml, 60 ml, 90 ml, 100 ml y 120 ml. Los mismos se presentan en cajas conteniendo 1, 12, 24, 25, 48 y 50 frascos, siendo los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

#### Inyectable para Fleboclisís 600 mg:

Envases conteniendo 1, 50 y 100 frascos ampolla, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en un lugar fresco y seco a una temperatura menor de 25°C.

***Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

**"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS."**

Ante cualquier consulta comunicarse al  
0800-333-4303 Centro de Atención Telefónica de  
Laboratorio Kilab

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 52590

### KILAB S.R.L.

Carlos María Ramírez 1544/46 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. (C1437FMN).

Dirección Técnica: Osvaldo Daniel León - Farmacéutico.

### ELABORADORES:

**Cápsulas:** Virgilio 844 - C.A.B.A. - Argentina (C1407BQP)

**Suspensión Oral:** Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26 - C.A.B.A. Argentina. (C1437HBD)

**Inyectable para Fleboclisís:** Estados Unidos 5105 -Tortuguitas- Provincia de Buenos Aires - Argentina - (B1667JHM)

Fecha de última revisión: julio 2016



## RIFAMPICINA KILAB RIFAMPICINA 300 mg CAPSULAS

## RIFAMPICINA KILAB RIFAMPICINA 2% SUSPENSION ORAL

## RIFAMPICINA KILAB RIFAMPICINA 600 mg INYECTABLE PARA FLEBOCLISIS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FÓRMULAS

#### RIFAMPICINA 300 mg CAPSULAS

Cada cápsula contiene:

Rifampicina	.300,0 mg
Lactosa monohidrato	.280,0 mg
Almidón glicolato de Sodio	.10,0 mg
Estearato de magnesio	.10,0 mg

#### RIFAMPICINA 2 %SUSPENSION

Cada 100 ml de suspensión contiene:

Rifampicina	.2000,0 mg
Acido cítrico Anhidro	1000,0 mg
Aerosil 200	200,0 mg
Azucar	.30000,0 mg
Carboximetilcelulosa	.500,0 mg
Metabisulfito de sodio	.50,0 mg
Edetato disódico	10,0 mg
Propilenglicol	.20,0 mg
Benzoato de sodio	.500,0 mg
Esencia de Frutillas	200,0 mg
Hidroxido de sodio	c.s.p. pH
Agua Purificada c.s.p.	.100,0 ml

#### RIFAMPICINA 600 mg INYECTABLE PARA FLEBOCLISIS

Cada frasco-ampolla contiene:

Rifampicina	.600,0 mg
Formaldehído Sulfoxilato de Sodio	10,0 mg
Hidróxido de sodio	22,0 mg

### Acción terapéutica

Antibiótico Antituberculoso.

### Indicaciones

Está indicada en el tratamiento de todas las formas de tuberculosis. Rifampicina deberá siempre ser utilizada en combinación con por lo menos otro agente antituberculoso. Las asociaciones más frecuentes son: Rifampicina con isoniazida, con Pirazinamida o con etambutol. También puede ser utilizada para el tratamiento de portadores asintomáticos de Neisseria meningitidis, para eliminar los meningococos de la zona naso-

fáringea en pacientes con alto riesgo de contraer la enfermedad. Sin embargo no está indicado para el tratamiento de infecciones meningocócicas debido a la posibilidad de la rápida aparición de resistencia a la droga. Rifampicina no deberá ser utilizada indiscriminadamente, sino luego de haber establecido el tipo de infección mediante procedimientos de diagnóstico de laboratorio adecuados.

## CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES

### Mecanismo de acción

Rifampicina es un antibiótico semisintético, de acción bactericida de amplio espectro. Inhibe la síntesis del RNA bacteriano por unión a la subunidad beta de la RNA polimerasa DNA-dependiente, e impidiendo la unión de la enzima al DNA y por lo tanto bloqueando la iniciación de la transcripción al RNA.

## FARMACOCINÉTICA

### Rifampicina oral:

Es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal. Difunde bien en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluido el líquido cerebroespinal, donde las concentraciones están aumentadas cuando las meningitis se encuentran inflamadas. En sujetos normales, los niveles pico en sangre varían ampliamente entre individuos. El valor promedio es de 7 µg/ml, pero puede variar entre 4 y 32 µg/ml. La absorción está reducida cuando la droga es administrada junto con los alimentos.

El tiempo para alcanzar las concentraciones pico en suero es de 1,5 a 4 hs, siendo influenciado por la ingestión conjunta de alimentos y de ciertas preparaciones medicamentosas (paranasal ciclatos-PAS, que contiene bentonita).

El tiempo de vida media es de 1,5 a 5 hs; aparece disminuido luego de administraciones repetidas y aumentando a continuación de dosis únicas elevadas.

La unión a las proteínas es muy alta (89%).

### Rifampicina endovenosa:

Luego de la administración endovenosa de una dosis de 300 mg a 600 mg de Rifampicina perfundida durante 30 minutos a voluntarios sanos masculinos (n=12), se alcanzaron concentraciones pico en plasma de 9,0 y 17,5 µg/ml respectivamente. Las concentraciones medias en plasma permanecieron detectables durante 8 a 12 horas, respectivamente. Difunde bien en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluido el líquido cerebroespinal, donde las concentraciones están aumentadas cuando las meningitis se encuentran inflamadas. En sujetos normales, los niveles pico en sangre varían ampliamente entre individuos. El valor promedio es de 7 µg/ml, pero puede variar entre 4 y 32 µg/ml. Luego de perfusión endovenosa de 600 mg de Rifampicina (de 3 horas de duración una vez al día) durante 7 días. Se comprobó que las concentraciones plasmáticas a las 8 horas de la infusión disminuyeron de 5,8 µg/ml en el día 1 a 2,6 µg/ml en día 7 lo que indica que la eliminación de la droga en estas condiciones es más rápida. La unión a las proteínas es muy alta (80%). La mayor parte de la fracción no unida, no está ionizada y por lo tanto se difunde libremente en los tejidos.

### Metabolismo:

Se transforma en el hígado, siendo rápidamente desacetilado por enzimas oxidativas autoinducidas microsomales, en un metabolito activo ( 25-desacetil- rifampicina).

En la orina se transforma por hidrólisis en un metabolito inactivo, el 3-formilrifampicina.

### Eliminación:

La principal vía de eliminación es la biliar/fecal; el 60 a 65 % de la dosis de Rifampicina, pero no de su metabolito desacetilado, aparece en las heces.

Por vía renal se excreta entre el 6 al 15 % como droga no modificada; 15 % como metabolito activo y 7 % como metabolito inactivo. Las concentraciones séricas no difieren en pacientes con insuficiencia renal y consecuentemente no requieren ajustes de la dosificación.

### Niveles séricos en niños:

- Estudios recientes en niños de 6 a 58 meses de edad a quienes se les administró Rifampicina en forma de suspensión o mezclado en compota de manzana, en dosis de 10mg/kg de peso corporal, los valores pico alcanzados en suero fueron de aprox. 10,7 µg/ml y se obtuvieron 1 hora después de la ingestión preprandial. El tiempo medio calculado fue de 2,9 hs.

- Estudios realizados en pacientes entre 4 meses y 12,8 años de edad (n=12), mostraron un pico de concentración media en suero de 26 µg/ml al cabo de 30 minutos de la infusión de una dosis de Rifampicina de aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>.

### Microbiología:

Rifampicina tiene actividad bactericida contra *Micobacterium tuberculosis* (formas de crecimiento lento e intermitente): También tiene actividad significativa contra *Neisseria meningitidis*.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Tuberculosis:

Adultos: 600 mg diarios, en una dosis simple, administrados por vía oral.

Adultos: 600 mg diarios, en una dosis simple, administrados por vía endovenosa.

Niños: 10 - 20 mg/kg, administrados por vía oral.

Niños: 10 - 20 mg/kg, administrados por I.V.

*La dosis no debe exceder los 600 mg diarios.*

Se recomienda administrar Rifampicina oral, una hora antes o dos horas después de las comidas. En general la terapia de la tuberculosis deberá ser continuada durante 6 a 9 meses. El control se efectúa mediante cultivo de esputo cuyos resultados deberán ser negativos.

En el tratamiento de la tuberculosis, Rifampicina deberá siempre estar acompañada por otro agente antituberculoso.

### Portadores de meningococos:

*Adultos:* se recomiendan dosis de 600 mg administradas dos veces por día, durante dos días.

*Niños de 1 mes y mayores:* 10 mg/kg cada 12 horas durante 2 días.

*Lactantes menores de 1 mes:* 5 mg/kg cada 12 horas durante 2 días.

### Preparación de la solución para perfusión I.V.:

Reconstituir el polvo liofilizado transfiriendo al frasco-ampolla (con 600 mg de Rifampicina) 10 ml de agua destilada estéril para inyección. Agitar suavemente hasta completa disolución del antibiótico. La solución reconstituida contiene 60 mg/ml de Rifampicina y es estable a temperatura ambiente durante 24 horas.

Inmediatamente antes de la administración, extraer un volumen de solución reconstituida equivalente a la cantidad de

Rifampicina que deberá ser administrada y agregar a 500 ml de medio para infusión. Mezclar bien y perfundir a una velocidad tal que permita completar la infusión en 3 horas. En algunos casos, la cantidad de Rifampicina calculada puede ser agregada a 100 ml de medio para infusión y perfundida en 30 minutos. Las soluciones para infusión (tanto los 500 ml como los 100 ml) deberán ser preparadas y utilizadas dentro de un período máximo de 4 horas. Luego de este lapso puede producirse precipitación del antibiótico.

### Precaución:

El medio de infusión recomendado es la solución de dextrosa al 5 %. Una solución salina estéril podrá ser utilizada cuando la anterior este contraindicada, pero la estabilidad de Rifampicina está ligeramente reducida en este medio. No se recomienda el uso de otros medios para infusión.

## CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las Rifampicinas.

No debe administrarse Rifampicina en pacientes que reciben Saquinavir / Ritonavir como parte de un tratamiento combinado antirretroviral para la infección VIH, debido al riesgo de toxicidad hepática aguda.

## ADVERTENCIAS

Rifampicina ha sido asociada con trastornos hepáticos. Por lo tanto los pacientes con deficiencias en el funcionamiento hepático deben recibir este medicamento solo en caso de estricta necesidad.

Debera utilizarse con precaución y bajo estricta supervisión médica, controlando la función hepática, especialmente las transaminasas glutámicas pirúvicas (SGPT) y glutámico oxalacéticas (SGOT), antes de comenzar el tratamiento y luego periódicamente cada 2 a 4 semanas. Si se detectaran signos de daño hepatocelular, la Rifampicina debe suspenderse inmediatamente. En algunos casos puede observarse hiperbilirrubinemia en los primeros días del tratamiento, resultante de la competencia por la vía de eliminación entre la Rifampicina y la bilirrubina. El hallazgo aislado de una elevación moderada de bilirrubina y/o de transaminasas no constituye por sí mismo un motivo para interrumpir el tratamiento con la droga, antes de tomar esta decisión deberán repetirse las pruebas de laboratorio, teniendo además en cuenta las condiciones clínicas del paciente. La Rifampicina puede producir una coloración rojiza de la orina, del esputo y de las lágrimas. El paciente deberá ser advertido sobre esta posibilidad. Las lentes de contacto blandas pueden teñirse de manera permanente.

Cuando la Rifampicina se administra en forma intermitente (menos de 2 - 3 dosis por semana) pueden presentarse reacciones inmunitarias (Ver Reacciones Adversas).

Debe advertirse a los pacientes que no interrumpen el tratamiento sin que medie intervención médica.

La Rifampicina tiene propiedades inductoras enzimáticas incluyendo la delta-amino-ácido levulinico-sintetasa. Reportes aislados han asociado una exacerbación de la porfiria con la administración de Rifampicina.

Se ha observado hepatitis inducida por fármaco con elevación marcada de transaminasas en voluntarios sanos que recibieron Rifampicina 600 mg una vez por día en combinación con

Ritonavir 100 mg / Saquinavir 1000 mg dos veces por día.

En un estudio de farmacología clínica fase I, randomizado y abierto, 28 voluntarios sanos fueron distribuidos en dos grupos: el primero recibió Ritonavir 100 mg / Saquinavir 1000 mg administrados dos veces por día durante 14 días, y el segundo grupo recibió Rifampicina 600 mg durante el mismo período. Con posterioridad, ambos grupos comenzaron a recibir Ritonavir / Saquinavir y Rifampicina en las mismas dosis antes indicadas, programadas para otros 14 días. De los 28 voluntarios expuestos, 11 de ellos (39.3%) desarrollaron toxicidad hepatocelular significativa. Entre los voluntarios, se observó elevación de transaminasas de hasta 20 veces más que el valor límite superior y uno de ellos fue hospitalizado debido a la marcada elevación de las transaminasas. Se suspendió inmediatamente la administración de todos los medicamentos en la totalidad de los pacientes y se discontinuó el estudio. Luego de dicha interrupción los test de funcionalidad hepática comenzaron a retornar a la normalidad en todos los participantes afectados, los síntomas clínicos desaparecieron y no se reportaron muertos en el estudio.

## PRECAUCIONES

### Generales:

Dosis altas de Rifampicina (mayores de 600 mg) administradas una o dos veces por semana, han resultado en una mayor incidencia de reacciones adversas, incluyendo "síndrome gripal" (escalofríos, fiebre y malestar), reacciones hematopoyéticas (leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica aguda), cutáneas, gastrointestinales y hepáticas, disnea, shock y falla renal.

### Interacciones medicamentosas:

La Rifampicina tiene propiedades inductoras de las enzimas hepáticas y puede reducir la actividad de numerosas drogas tales como los anticoagulantes, ciclosporina, quinidina, narcóticos, analgésicos, dapsona, corticosteroides, digitálicos, anticonceptivos orales e hipoglucemiantes orales. También se ha reportado disminución de la actividad por administración simultánea con Rifampicina de las siguientes drogas: metadona, barbituratos, diazepam, verapamil, bloqueantes beta-adrenérgicos, clofibrate, progestágenos, disopiramide, maxiletina, teofilina, cloramfenicol y anticonvulsivantes. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos cuando se los administra conjuntamente con Rifampicina. Se deberá aconsejar a pacientes que utilicen anticonceptivos orales que los reemplacen por otros métodos de control de la natalidad, no hormonales, durante el tratamiento con este medicamento. La diabetes puede ser más difícil de controlar.

Se ha evidenciado que los antiácidos interfieren con absorción de la Rifampicina.

Cuando el Halotano se administra concomitantemente con Rifampicina, se han reportado casos de incremento de la hepatotoxicidad de ambas drogas. Cuando se administra concomitantemente Ketoconazol y Rifampicina disminuye la concentración sérica de ambas drogas. Los dosajes deberán ser ajustados, si la condición clínica del paciente así lo requiere. Cuando la Rifampicina es administrada junto con el ácido paraminosalicílico (PAS), los niveles séricos de Rifampicina pueden disminuir. En consecuencia dichos medicamentos deben ser tomados con un intervalo de ocho horas entre sí, como mínimo.