República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6264-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 25 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-42461521-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-42461521-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RIFADIN / RIFAMPICINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / RIFAMPICINA 300 mg; aprobada por Certificado Nº 44.194.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RIFADIN / RIFAMPICINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS /

RIFAMPICINA 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-50298787-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-50298796-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.194, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-42461521-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.25 15:04:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 15:04:16 -03:00

Proyecto de PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

RIFADIN®
RIFAMPICINA 300 mg
Cápsulas – vía oral

INDUSTRIA ITALIANA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.
Utilice siempre Rifadin® como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto:
1. Qué es RIFADIN® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar RIFADIN®
3. Cómo debo tomar RIFADIN®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener RIFADIN®
6. Información adicional

1. ¿Qué es RIFADIN® y para qué se utiliza?

Rifadin® es un antibiótico. Actúa deteniendo el crecimiento de las bacterias que provocan infecciones.
Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las siguientes indicaciones:
Rifadin® está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas tales como:
- Tuberculosis en todas sus formas (complementado con otros agentes tuberculostáticos)
- Lepra (complementado con otra droga antilepra)
- Brucelosis, asociado a doxiciclina
- Erradicación de meningococos de la nasofaringe. No está indicado en el tratamiento de la infección meningocócica establecida.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Infecciones en las que se ha demostrado previamente la sensibilidad a Rifadin®, en las cuales su médico elige este medicamento por existir contraindicación o alergia a otras drogas
- Otras Infecciones, asociado o no a otros medicamentos, según la indicación de su médico.

2. Antes de usar RIFADIN®

No use Rifadin®

- Si es alérgico (hipersensible) a la rifampicina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si está tomando medicamentos que contengan saquinavir y ritonavir (medicamentos antirretrovirales)
- Durante la lactancia

Tenga especial cuidado con Rifadin® Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rifadin®

- Si detecta la aparición de cansancio, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos o coloración amarilla en la piel o la conjuntiva del ojo, acuda inmediatamente a su médico ya que pueden reflejar una alteración de la función del hígado.
- Si toma rifampicina junto con isoniazida (medicamento para la tuberculosis), o es paciente de edad avanzada, o adolescente, esta desnutrido o tiene predisposición a padecer alteraciones del sistema nervioso (por ejemplo si es diabético) puede que su médico le prescriba un aporte suplementario de vitamina B6.
- Debido a la rifampicina puede aparecer una coloración rojiza en su orina, sudor, esputo y lágrimas sin importancia clínica. También las lentes de contacto blandas pueden teñirse de manera permanente.
- Si está enfermo del hígado.
- Si aparecen reacciones alérgicas informe inmediatamente a su médico antes de interrumpir el tratamiento. Su médico le indicará como continuar.
- Durante el tratamiento se puede producir una reacción grave con el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4. Posibles efectos adversos). Si presenta síntomas tempranos de hipersensibilidad al ***Rifadin®*** como fiebre, linfadenopatía (hinchazón de los ganglios linfáticos) o alteraciones biológicas (eosinofilia –aumento de un determinado grupo de glóbulos blancos-, trastornos en el hígado), con o sin erupción cutánea, póngase inmediatamente en contacto con su médico.

- Si presenta erupciones cutáneas como Síndrome de Stevens Johnson (una reacción alérgica sistémica grave con una erupción característica que afecta la piel y las membranas mucosas, incluida mucosa bucal, la conjuntiva y las áreas gentiles), Necrólisis Epidérmica Tóxica (se caracteriza por eritema diseminado, necrosis y desprendimiento ampolloso de la epidermis) y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (una erupción cutánea rara y aguda caracterizada por el desarrollo de numerosas pústulas estériles no foliculares sobre un fondo de eritema edematoso) con rifampicina, suspender el tratamiento y consultar inmediatamente a su médico.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica / Apoderada

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Si tiene un problema con el sangrado o tendencia a tener moretones fácilmente. La Rifampicina puede causar coagulopatía dependiente de vitamina K y sangrado grave (ver sección "Posibles efectos adversos").
- Si está tomando otros antibióticos al mismo tiempo.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las indicaciones señaladas

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir Rifadin®?

Si padece alguna alteración de la función del hígado deberá informarle a su médico antes de iniciar el tratamiento. En este caso, su médico le reducirá la dosis y le controlará periódicamente el funcionamiento de su hígado realizándole análisis de sangre antes del tratamiento y durante el mismo. Si apareciera alguna lesión de las células del hígado su médico le suspenderá el tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta picazón, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coloración amarillenta de los ojos o la piel u orina oscura. Estos síntomas pueden estar relacionados con una lesión hepática grave.

Uso de otros medicamentos

Rifadin® es un potente y bien caracterizado inductor de enzimas y transportadores que metabolizan los fármacos y, por lo tanto, puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de ciertos fármacos coadministrados. Por eso, usted debe informar a su médico de todos los medicamentos que está tomando, ya sea con o sin receta.

En este caso se han descripto las interacciones con los siguientes medicamentos:

- Para el tratamiento de la epilepsia (por ej., fenitoína),
- Para tratar el corazón cuando existen alteraciones del ritmo cardíaco (por ej., disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida),
- Para otros problemas del corazón (por ej. beta-bloqueantes, losartán, nifedipina, verapamilo; enalapril),
- Con actividad estrogénica y antiestrogénica (por ej., tamoxifeno, toremifeno),
- Para el tratamiento de trastornos mentales (por ej., haloperidol),
- Anticoagulantes orales (por ej., warfarina),
- Para el tratamiento de las infecciones por hongos (por ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol),
- Para la infección del VIH (por ej., zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz),
- Medicamentos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)
- Para el tratamiento de la ansiedad y/o insomnio (por ej., diazepam, zolpiclona, zolpidem),
- Para el tratamiento de la depresión (por ej., nortriptilina),
- Para el tratamiento de la diabetes (por ej. sulfonilureas, rosiglitazona),
- Para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol (por ej. clofibrato, estatinas),
- Anticonceptivos orales,
- Para el tratamiento de los vómitos (por ej. ondansetrón),
- Algunos antibióticos (por ej. cloranfenicol, claritromicina, doxiciclina, fluoroquinolonas, telitromicina),

- Para el tratamiento de la lepra (por ej. dapsona), para el tratamiento de la malaria (por ej. quinina),
- Para el tratamiento del dolor (por ej. analgésicos opioides),
- Para evitar el rechazo de trasplantes (por ej. ciclosporina, tacrolimus),
- Corticoides,
- Para el tratamiento del cáncer (por ej. irinotecán),
- Algunas medicinas usadas para diluir la sangre como Clopidogrel,
- Otros: para el tratamiento del hipotiroidismo (por ej. Levotiroxina), asma (por ej. metadona, teofilina), parásitos helmínticos (por ej. praziquantel),

Si está tomando anticonceptivos orales deberá utilizar otro método anticonceptivo (no hormonal) durante el tratamiento con Rifadin®.

Los antiácidos reducen la absorción de la rifampicina por lo que deberá tomar su dosis diaria de Rifadin® al menos una hora antes de la toma de antiácidos.

El uso simultáneo de rifampicina con halotano o isoniazida aumenta el potencial de toxicidad hepática. No debe utilizar Rifadin® junto con halotano. Si tiene un tratamiento con rifampicina e isoniazida, su médico controlará periódicamente el funcionamiento de su hígado.

Cuando se utiliza simultáneamente atovacuona y Rifadin® se observa una disminución de las concentraciones de atovacuona y un aumento de las de rifampicina.

Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina con otros antibióticos que causen coagulopatía dependiente de vitamina K, como cefazolina (u otras cefalosporina con cadena lateral de N- metiltiotetrazol), ya que puede provocar trastornos graves de la coagulación, que pueden conducir a un desenlace fatal (especialmente con dosis altas).

Rifadin® modifica el resultado de algunas pruebas de laboratorio, como:
- la determinación de folatos y vitamina B12 en sangre,
- la prueba para opiáceos: puede dar falsos positivos y reactividad cruzada en orina
- los niveles de bilirrubina en sangre,
- puede perjudicar la eliminación de los métodos de contraste utilizados al examinar su vesícula biliar.

Por tanto, en caso necesario, le realizarán estas pruebas por la mañana y antes de haber tomado su dosis de Rifadin®.

Toma de Rifadin® con alimentos, bebidas y alcohol
La absorción de Rifadin® se ve afectada por los alimentos, por lo que se debe tomar alejado de las comidas (ver “Como tomar RIFADIN®” en sección 3)

Embarazo y lactancia

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkenson
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Como la rifampicina atraviesa la barrera placentaria y no se dispone de datos suficientes para establecer su seguridad durante el embarazo, su médico valorará cuidadosamente la conveniencia de la utilización de Rifadin® durante el embarazo.

Lactancia

La rifampicina se elimina por la leche materna, por lo que si usted está dando el pecho a su hijo, su médico le indicará si interrumpir la lactancia o el medicamento, según su caso particular.

3. Cómo utilizar RIFADIN®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Su médico le indicará la dosis diaria y la duración del tratamiento. No suspenda su tratamiento antes. La dosificación es individual para usted y podrá ser modificada por su médico en función de su respuesta al tratamiento.

Si estima que la acción de Rifadin® es demasiado fuerte o débil, comuníqueselo a su médico.

La dosis recomendada depende de si se trata de un adulto o de un niño, y de la enfermedad para la que le hayan recetado este medicamento. Usted debe seguir exactamente las instrucciones de su médico.

Cómo tomar RIFADIN®

La absorción de Rifadin® se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar la absorción adecuada deberá tomar Rifadin® con el estómago vacío, esto es:

Al menos 30 minutos antes de la comida, o

Al menos 2 horas después, de la comida.

Las cápsulas deben ingerirse enteras, con suficiente cantidad de agua. No abrir las cápsulas ni fraccionar su contenido.

Si tomó más que la dosis prescripta

Consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo acompañado de este prospecto.

Tras una toma masiva de este medicamento, puede esperarse la aparición de náuseas, vómitos, dolor de estómago, prurito, dolor de cabeza, somnolencia.

También puede producirse un aumento de las enzimas del hígado y/o de la bilirrubina. Y en caso de padecer una enfermedad del hígado, podría llegar a producirse una pérdida de conciencia. En pacientes pediátricos también se ha detectado edema facial o periorbital.

Asimismo puede aparecer un color rojo amarronado o naranja en piel, orina, sudor, saliva, lágrimas y heces.

IF-2020-30298296-APN-DERAMANMAT

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Rifadin® puede producir efectos adversos aunque no todas las personas lo sufran.

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas), raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

- Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa (inflamación grave del intestino que puede aparecer después del tratamiento con antibióticos), influenza.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Frecuentes: Trombocitopenia (reducción del número de plaquetas), con o sin aparición de manchas rojas de la piel formadas por pequeñas hemorragias sanguíneas subcutáneas (púrpura).
- Poco frecuentes: Leucopenia (disminución del número de glóbulos blancos).
- Frecuencia no conocida: Coagulación intravascular diseminada (problemas de coagulación dentro de los vasos sanguíneos de forma generalizada), eosinofilia (aumento de un determinado grupo de glóbulos blancos), granulocitosis (disminución de un tipo de glóbulos blancos, los granulocitos), anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos producida por su destrucción), trastornos de coagulación dependientes de vitamina K

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica (reacción alérgica grave que cursa con dificultad respiratoria e incluso pérdida de conocimiento).

Trastornos endocrinos

- Frecuencia no conocida: se ha observado alteración de la función de las glándulas suprarrenales en pacientes que padecen trastornos de la función de sus riñones.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Frecuencia no conocida: Disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuencia no conocida*:* Trastorno psicótico (estado mental que consiste en una pérdida del contacto con la realidad).

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza, mareos.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkenson
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Frecuencia no conocida: Se han descrito casos de hemorragia cerebral y muerte, en casos en que, tras la aparición de la púrpura, se ha continuado o se ha reanudado el tratamiento con rifampicina.

Trastornos oculares
- Frecuencia no conocida: Cambio de color lagrimal.

Trastornos vasculares
- Frecuencia no conocida: Shock (síndrome de insuficiencia cardiocirculatoria), rubefacción, vasculitis, sangrado grave

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
- Frecuencia no conocida: Disnea, sibilancias, cambio de color del esputo.

Trastornos gastrointestinales:
- Frecuentes: Náuseas, vómitos.
- Poco frecuentes: Diarrea.
- Frecuencia no conocida: Trastorno gastrointestinal, molestias abdominales, decoloración de diente.

Trastornos hepatobiliares:
- Frecuencia no conocida: Hepatitis, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
- Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda, el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 2), reacciones cutáneas, prurito, erupción cutánea pruriginosa, urticaria, dermatitis alérgica, lesiones cutáneas con ampollas (pénfigo), cambio de color del sudor.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
- Frecuencia no conocida: debilidad muscular, miopatía (trastorno de los músculos), dolor de huesos.

Trastornos renales y urinarios
- Frecuencia no conocida: daño agudo del riñón debido normalmente a muerte de las células de los riñones (necrosis tubular renal) o a inflamación de los riñones (nefritis tubulointersticial), cromaturia (orina de color anormal).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
- Frecuencia no conocida: Hemorragia postparto, hemorragia fetomaterna (entrada de sangre del feto hacia la madre).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
- Frecuencia no conocida: Trastorno menstrual.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628

Trastornos congénitos, familiares y genéticos
- Frecuencia no conocida: Porfiria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
- Muy frecuentes: fiebre, escalofríos.
- Frecuencia no conocida: Edema (hinchazón de la piel por acumulación de líquidos).

Exploraciones complementarias
- Frecuentes: Elevación de la bilirrubina en sangre, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la alanina aminotransferasa.
- Frecuencia no conocida: Bajada de la tensión arterial, aumento de la creatinina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener RIFADIN®?

Mantener a temperatura ambiente inferior a 25°C.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

6. Información adicional

Composición de RIFADIN®:
Cada cápsula contiene:
Rifampicina: 300 mg
Los demás componentes (excipientes) son: almidón de maíz y estearato de magnesio.
Aspecto del producto y contenido del envase
Rifadin® 300mg se presenta en envases de: 4, 8, 16, 48 o 50 cápsulas
No utilizar si la lámina que protege las cápsulas no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Localita Valcanello – Casella Postale W46 – 03012 Anagni (Frosinone) Italia
Acondicionado en: Av. San Martin 4550 La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A
Polonia 50, La Tablada. Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732-5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilbergh
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Certificado N°: 44194
Dirección técnica: Javier L. Cirrincione, Farmacéutico *ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNCIARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA.*
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A.POSADAS: (011) 4654-6648 /4658-7777
HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4808-2655 /4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V 13.1_Rifadin_PIP_sav010/mar20 – Aprobado por Disposición N°:…

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarejo
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-50298796-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 2 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-42461521 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.02 11:45:56 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.02 11:46:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

RIFADIN®
RIFAMPICINA 300 mg
Cápsulas - vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **INDUSTRIA ITALIANA**

COMPOSICIÓN
Cada cápsula contiene:
Rifampicina: 300 mg
Excipientes: almidón de maíz, estearato de magnesio

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: J04AB02
Antibiótico bactericida. Tuberculostático.

INDICACIONES
Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las siguientes indicaciones:
Tuberculosis
Tratamiento de todas sus formas, que incluye casos recientes, crónicos, avanzados y resistentes. Rifadin® deberá ser usado conjuntamente con al menos alguna otra droga antituberculosa.
Lepra
Indicado en el tratamiento de la lepra multibacilar y paucibacilar para provocar la conversión del estado infeccioso al estado no infeccioso. Rifadin® deberá ser usado conjuntamente con al menos alguna otra droga antilepra.
Infecciones estafilocócicas severas o meticilino-resistentes
Rifadin® puede emplearse en el tratamiento de infecciones estafilocócicas severas y también en infecciones por microorganismos meticilino-resistentes, asociada siempre a otro antibiótico apropiado.
Brucelosis
Rifadin® puede ser utilizado en el tratamiento de la brucelosis. En tales circunstancias debe asociarse a doxiciclina.
Portadores asintomáticos de *N. meningitidis*
Para eliminar los meningococos de la nasofaringe.
Rifadin® no está indicado para el tratamiento de la infección meningocócica debido a la posibilidad de rápido desarrollo de gérmenes resistentes.
Portadores asintomáticos de *H. influenzae*
Rifadin® está indicado tanto para el tratamiento de los portadores asintomáticos de *Haemophilus influenzae* como para la quimioprofilaxis en niños de 4 años o menores expuestos al contagio con este germen.
Otras infecciones
Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la rifampicina tales como estafilococos, estreptococos, *N. gonorrhoeae*, Proteus sp*., H. influenzae, E. coli y* Legionella sp*.*

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Para prevenir la aparición de organismos resistentes, Rifadin® debe ser administrado conjuntamente con otro agente antibacteriano hacia el cual el microorganismo haya evidenciado ser susceptible.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las indicaciones detalladas:

Farmacodinamia y Espectro Antibacteriano

La rifampicina inhibe la actividad de la ARN-polimerasa ADN-dependiente en organismos susceptibles. Específicamente interacciona con la ARN-polimerasa bacteriana, pero no inhibe la ARN-polimerasa de mamífero.

Es particularmente activa contra organismos extracelulares de desarrollo rápido y presenta actividad bactericida intracelular. También tiene actividad contra *M. tuberculosis*, de desarrollo lento e intermitente.

Es activa, *in vitro*, contra *Mycobacterium avium Complex, M. kansasii y M. leprae.*

La rifampicina es activa *in vitro* contra una variedad de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Entre los organismos sensibles se incluyen *Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Staphylococcus aureus,* Proteus sp*., Staphylococcus epidermidis, H. Influenzae, E. Coli, Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila,* Brucella sp. y *Streptococcus pyogenes*. Tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinasa y los estafilococos resistentes a beta-lactamas son susceptibles a rifampicina. Con otras rifamicinas ha sido demostrada resistencia cruzada a rifampicina.

Fue informado que Rifadin® tiene potencial inmunosupresor en conejos, ratas, ratones, cobayos, linfocitos humanos (*in vitro*), y en humanos.

Farmacocinética

La rifampicina oral es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. Los niveles pico séricos en adultos y niños sanos pueden variar mucho de un individuo a otro. Las concentraciones séricas pico, de aproximadamente 10 μg/ml, ocurren alrededor de 2 a 4 horas después de una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en estómago vacío. La absorción de rifampicina disminuye cuando la droga es ingerida con alimentos.

En personas sanas, la vida media biológica de rifampicina en suero es - en promedio - de aproximadamente 3 horas después de una dosis de 600 mg y aumenta a 5,1 horas después de una dosis de 900 mg. Con administración repetida, la vida media disminuye y alcanza valores promedio de aproximadamente 2 a 3 horas. A una dosis de hasta 600 mg/día, la vida media no difiere en pacientes con insuficiencia renal y, en consecuencia, no es necesario ajustar la posología.

Después de la absorción, la rifampicina es rápidamente eliminada en la bilis y sigue una circulación enterohepática. Durante este proceso, la rifampicina sufre una desacetilación progresiva, de manera que prácticamente toda la droga en la bilis está bajo esta forma después de alrededor de 6 horas. Este metabolito retiene actividad antibacteriana. La absorción intestinal disminuye por la desacetilación y facilita la eliminación. Hasta el 30% de la dosis es excretada en la orina, con aproximadamente la mitad como droga sin cambios.

La rifampicina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Está presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y líquidos del cuerpo, incluyendo el líquido cerebroespinal. Aproximadamente el 80% de rifampicina se liga a proteínas. La mayor

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

parte de la fracción no ligada no está ionizada y, por lo tanto, puede difundirse libremente en los tejidos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Por vía oral, tomar el medicamento con el estómago vacío (al menos 30 minutos antes de las comidas o 2 horas después). Las cápsulas deben ingerirse enteras, con suficiente cantidad de agua. No abrir las cápsulas ni fraccionar su contenido.

a) ***TUBERCULOSIS***: para el tratamiento de la tuberculosis, rifampicina siempre debe ser administrada con, por lo menos, otra droga tuberculostática/tuberculicida.

a.1. Adultos

Dosificación recomendada: diariamente 10 mg/kg, sin exceder los 600 mg/día.

Regímenes sugeridos

Quimioterapia de corto plazo

- *Fase inicial* (2 meses): administrar isoniacida, rifampicina, pirazinamida, y ya sea estreptomicina o etambutol diariamente o 2 a 3 veces por semana, bajo terapia de observación directa. En poblaciones con baja probabilidad conocida de resistencia a isoniacida, un régimen inicial con menos de cuatro drogas puede ser aceptable. Consultar con un médico experto en tuberculosis en caso de que el paciente permanezca sintomático o con esputo o cultivo positivo después de este período.
- *Fase de continuación* (4 meses o más): para organismos susceptibles, administrar isoniacida y rifampicina diariamente o 2 a 3 veces por semana bajo observación directa. Consultar con un médico experto en tuberculosis para el tratamiento de organismos resistentes a las drogas administradas. En general, la terapia contra la tuberculosis debe continuar durante 6 meses y hasta que, por lo menos, hayan transcurrido 3 meses de conversión a cultivo negativo.

Terapia a largo plazo

- Los pacientes con organismos resistentes a las drogas o con tuberculosis extrapulmonar pueden necesitar tratamientos más largos con otros esquemas de administración de drogas.

Tuberculosis con infección por VIH: el tratamiento debe ser continuo durante un total de 9 meses, o por lo menos hasta 6 meses después de la conversión del cultivo.

a.2. Niños (a partir de los 15 kg de peso corporal, y según la dosis a administrar)

Dosificación: 10 a 20 mg/kg, sin exceder 600 mg/día.

b) LEPRA: la dosis recomendada es de 600 mg administrados mensualmente. Rifadin® siempre debe ser usado conjuntamente con por lo menos una droga asociada específica contra la lepra. En niños 10 a 14 años 450 mg/mes, menores de 10 años 10 mg/kg/mes.

c) INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS METICILINO-RESISTENTES: 600 - 1200 mg/día, divididos en 2 a 4 dosis.

Rifadin® debe ser administrado conjuntamente con al menos uno de los otros antibióticos adecuados al germen específico.

***d) INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS SEVERAS*:** 600 - 1200 mg/día administrados cada 12 horas, conjuntamente con por lo menos otro antibiótico adecuado.

e) BRUCELOSIS: 900 mg/día, administrados diariamente al mediodía. Rifadin® siempre debe asociarse con doxiciclina (200 mg/día, administrada con la cena durante 45 días).

f) PORTADORES DE MENINGOCOCOS

f.1. Adultos

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarejo
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Se recomienda administrar 600 mg de Rifadin® cada 12 horas durante 2 días o 600 mg/día en una sola toma diaria durante 4 días consecutivos.

f.2. Niños (desde los 30 kg de peso corporal)

Dosificación: 10 mg/kg/12 horas, durante 2 días, o 1 vez/día durante 4 días consecutivos (no exceder los 600 mg/dosis).

g) PORTADORES DE H. influenzae: para los habitantes del mismo núcleo familiar expuestos a *H. Influenzae* y que están en contacto con niños de 4 años de edad o menos, se recomienda que todos los miembros (incluyendo el niño) reciban rifampicina. La dosis debe ser de 20 mg/kg en una sola toma (dosis diaria máxima 600 mg), durante 4 días (niños: a partir de los 15 kg de peso corporal).

h) OTRAS INFECCIONES

En otras infecciones causadas por gérmenes sensibles administrar: 600-1200 mg/día divididos en 2 o 4 tomas, según la severidad del cuadro.

Para prevenir la aparición de cepas mutantes resistentes, siempre administrar la rifampicina junto con otro agente antibacteriano adecuado a la sensibilidad de el/los germen/es presente/s.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la rifamicina o a cualquier otro componente del producto.
- El uso está contraindicado cuando es administrado concomitantemente con la combinación de saquinavir/ritonavir.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las indicaciones detalladas:

- **Sistema hepático**

Los pacientes con la función hepática deteriorada deben recibir Rifadin® sólo en caso de necesidad. Y aun así debe ser utilizado con precaución y bajo estricta supervisión médica [controlando la función hepática, especialmente los niveles séricos de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) antes del inicio del tratamiento y luego cada 2 a 4 semanas]. Si se detectan signos de daño hepatocelular debe suspenderse inmediatamente la rifampicina.

Se han notificado casos de colestasis leve a severa con el tratamiento con rifampicina. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico de inmediato si experimentan síntomas como picazón, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coloración amarillenta de los ojos o la piel u orina oscura. Si se confirma la colestasis, Rifadin® debe suspenderse

En algunos casos puede aparecer hiperbilirrubinemia en los primeros días del tratamiento, resultante de la competencia entre rifampicina y bilirrubina por la vía de eliminación. El hallazgo aislado de una elevación moderada de la bilirrubina y/o de las transaminasas no constituye por sí mismo una indicación para interrumpir el tratamiento con Rifadin®; esta decisión debe tomarse luego de repetir las pruebas de laboratorio y de evaluar la tendencia en los niveles enzimáticos, teniendo en cuenta la condición clínica del paciente.

- **Reacciones inmunológicas/anafilaxis**

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkerson
MN 15.552 - MP 20.628
Apoderada

Debido a la posibilidad de reacciones inmunológicas que incluyen anafilaxia cuando rifampicina se administra en forma intermitente (menos de 2-3 dosis por semana) , los pacientes deben ser atentamente controlados. Advertir a los pacientes de que no interrumpan el tratamiento dado que estas reacciones pueden ocurrir.

- **DRESS**

Durante el tratamiento con terapias anti-tuberculosis, se han observado casos de reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, incluyendo casos fatales, como la reacción a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). (Ver *Reacciones Adversas*).

Es importante darse cuenta rápidamente, de las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, como fiebre, linfadenopatía o anomalías biológicas (incluyendo eosinofilia y alteraciones hepáticas), las mismas pueden estar presentes aunque la erupción no sea evidente. Si estos signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser advertido de consultar inmediatamente a su médico.

- **Reacciones bullosas severas**

Se han notificado casos de reacciones ampollosas severas en la piel como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) con rifampicina. Si hay síntomas o signos de AGEP, SJS o TEN presentes, el tratamiento con rifampicina debe interrumpirse inmediatamente.

Rifadin® debe interrumpirse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

PRECAUCIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina para las indicaciones detalladas

Los adultos tratados contra la tuberculosis con rifampicina deben ser sometidos a exámenes basales de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, examen sanguíneo completo y recuento plaquetario estimado. Los exámenes basales no son necesarios en niños, excepto que se sospeche clínicamente o que se conozcan condiciones de complicación.

Los pacientes deben ser observados por lo menos una vez al mes (durante el tratamiento) e interrogados específicamente sobre los síntomas asociados con reacciones adversas. Todos los pacientes con anormalidades deben ser controlados, incluyendo exámenes de laboratorio si fuera necesario.

Para el tratamiento de la tuberculosis, usualmente se administra la rifampicina en forma diaria. La administración de dosis de rifampicina mayores a 600 mg/día, 1 a 2 veces por semana tuvo como resultado mayor incidencia de reacciones adversas incluido el “síndrome seudogripal” (fiebre, escalofríos y decaimiento general), reacciones hematopoyéticas (leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica), cutáneas, gastrointestinales, reacciones hepáticas, disnea, shock, anafilaxia y falla renal. Estudios recientes han indicado que el uso de rifampicina hasta 600 mg/día, 2 veces por semana más 15 mg/kg de isoniacida es mucho mejor tolerado.

La rifampicina tiene propiedades inductoras enzimáticas que pueden aumentar el metabolismo de sustratos endógenos, inclusive de hormonas (adrenales, tiroideas) y

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

vitamina D. Reportes aislados han asociado una exacerbación de la porfiria con la administración de rifampicina como resultado de la inducción de la enzima delta-aminolevulínica-ácidosintetasa.
La rifampicina presente en Rifadin® puede producir decoloración (amarilla, naranja, roja, marrón) de los dientes, sudoración, esputo y lágrimas. También las lentes de contacto blandas pueden teñirse de manera permanente. Advertir al paciente de estas posibilidades.
La rifampicina presente en Rifadin® es un potente y bien caracterizado inductor de enzimas y transportadores que metabolizan los fármacos y, por lo tanto, podría disminuir o aumentar la exposición, e impactar en la seguridad y la eficacia concomitante del fármaco (ver sección interacciones). Advertir al paciente no tomar ningún otro medicamento sin consultar médico.
La Rifampicina puede causar coagulopatía dependiente de vitamina K y sangrado grave (ver sección reacciones adversas). Se recomienda controlar la aparición de coagulopatia en pacientes con un especial riesgo de sangrado. La administración suplementaria de vitamina K se debe considerar cuando sea apropiado (deficiencia de vitamina K, hipoprotrombinemia).

INTERACCIONES

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS
Cuando se administra Rifadin® concomitantemente con la combinación saquinavir / ritonavir, el potencial de hepatotoxicidad se incrementa. Por lo tanto, el uso concomitante de Rifadin® con saquinavir / ritonavir está contraindicado. En ocasiones de administración de rifampicina concomitantemente con halotano o isoniacida, se reportaron casos de incremento en la hepatotoxicidad de las drogas. El uso concomitante de rifampicina y halotano debe ser evitado. Los pacientes en tratamiento con rifampicina e isoniacida deben ser cuidadosamente controlados por el riesgo de hepatotoxicidad.
Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina con otros antibióticos que causen coagulopatía dependiente de vitamina K, como cefazolina (u otras cefalosporina con cadena lateral de N- metiltiotetrazol), ya que puede provocar trastornos graves de la coagulación, que pueden conducir a un desenlace fatal (especialmente con dosis altas)
Inducción de enzimas y transportadores que metabolizan los fármacos:
Rifadin® es un potente y bien caracterizado inductor de enzimas y transportadores que metabolizan los fármacos. Las enzimas y transportadores reportados por ser afectados por Rifadin® incluyen los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4, UDP-glucuroniltransferasas (UGT), sulfotransferasas, carboxilesterasas y transportadores, incluida la P-glicoproteína (P- gp) y la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2). La mayoría de los medicamentos son sustratos para una o más de estas rutas enzimáticas o transportadoras, y estas rutas pueden ser inducidas por Rifadin® simultáneamente. Por lo tanto, Rifadin® puede acelerar el metabolismo y disminuir la actividad de ciertos fármacos coadministrados o aumentar la actividad de la pro-droga coadminstrada (cuando se requiere activación metabólica) y tiene el potencial de perpetuar interacciones farmacológicas clínicamente importantes contra muchos fármacos y en muchas clases de fármacos (ver tabla 1). Al iniciar o suspender la administración concomitante con rifampicina, puede ser necesario el ajuste de las dosis de los fármacos metabolizados por estas enzimas, a fin de mantener niveles terapéuticos óptimos en la sangre.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628

La siguiente tabla proporciona ejemplos del efecto de inducción de rifampicina en la exposición a medicamentos seleccionados con enzimas metabolizadoras y con medicamentos sustrato de transportadores.

Tabla 1 Efecto de coadministración de Rifampicina con fármacos o clases de fármacos

Fármacos o clase de fármacos	Efecto	Comentarios
Medicamentos antirretrovirales (por ej, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)	↓ exposición antirretroviral	600 mg de Rifampicina al día redujo la exposición a zidovudina (ABC) en un 47% mediante la inducción de la glucuronidación de zidovudina y las vías del metabolismo de la aminación. 600 mg de Rifampicina al día redujo la exposición a saquinavir (ABC) en un 70% en voluntarios sanos y en un 47% en pacientes infectados por VIH muy probablemente a través de la inducción de CYP3A4 y posiblemente vías de P-gp. 600 mg de Rifampicina al día redujo la exposición a efavirenz (ABC) en un 60% principalmente por la vía de inducción de 8-hidroxilación mediada por efavirenz CYP2B6. (Ver sección: contraindicaciones).
Medicamentos antivirales contra hepatitis C (por ej, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir).	↓exposición a medicamentos antivirales contra la hepatitis C	Los antivirales contra la hepatitis C son eliminados por varias enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos que son susceptibles a la inducción por dosis múltiples de rifampicina. 600mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) de daclastasvir en un 79%, simeprevir en un 48%, sofosbuvir en un 77% y telaprevir en un 92% en comparación con los sujetos de control. Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina con medicamentos antivirales usados para el tratamiento de la hepatitis C.
Anticonceptivos hormonales sistémicos, incluidos estrógenos y progestinas	↓exposición anticonceptiva	El tratamiento con rifampicina reduce la exposición sistémica de los anticonceptivos orales. Se les debe aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos sistémicos que usen otros métodos de control de la natalidad no hormonales durante el tratamiento con rifampicina.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Enalapril	↓exposición al metabolito activo de enalapril	Deberán realizarse los ajustes de las dosis si así lo indicara la condición clínica del paciente.
Anticonvulsivantes (por ej, fenitoína)	↓ exposición a la fenitoína	La fenitoína se metaboliza principalmente por CYP2C9/2C19. 450mg de Rifampicina al día duplico el aclaramiento de la fenitoína y redujo la vida media en aproximadamente un 50%.
Antiarrítmicos (por ej disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida)	↓ exposición a fármacos antiarrítmicos	600mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) de mexiletina en un 41%, la quinidina en un 80%, la propafenona en un 87% y la tocainida en un 25%.
Antiestrogénicos (por ej., tamoxifeno, toremifeno)	↓ exposición a tamoxifeno y toremifeno	El tamoxifeno y el toremifeno son predominantemente sustratos de CYP3A4. 600mg de Rifampicina al día redujo la exposición sistémica (ABC) del tamoxifeno en un 86% y de toremifeno en un 87%.
Antisicóticos (por ej., haloperidol)	↓ exposición al haloperidol	La administración concomitante de rifampicina a pacientes esquizofrénicos que reciben haloperidol disminuyó las concentraciones mínimas de haloperidol hasta en un 70%.
Anticoagulantes orales (por ej., warfarina)	↓ exposición a warfarina	S-Warfarina es un sustrato clínico para CYP2C9. 600mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) de S-Warfarina en un 74%.
Antifúngicos (por ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol)	↓ exposición antifungal	600mg de Rifampicina al día redujo la exposición al fluconazol (ABC) en un 23%, el itraconazol en un 88% y el ketoconazol en un 80% aproximadamente. .
Barbituratos	↓ exposición a barbituratos	Se ha demostrado que la rifampicina aumenta el aclaramiento metabólico del hexobarbital de 2 a 3 veces en voluntarios y pacientes sanos, y disminuir significativamente la vida media de hexobarbital.
Betabloqueantes	↓ exposición al bloqueador beta	600 mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) del metoprolol en un 33% y aumentó el aclaramiento del propranolol en un 169%.
Benzodiacepinas (por ej., diazepam)	↓ exposición al diazepam	600mg y 1200mg de Rifampicina diarios aumentaron el aclaramiento de diazepam en un 60% y 98%, respectivamente.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Drogas relacionadas a benzodiacepinas (por ej., zolpiclona, zolpidem)	↓ exposición a zopiclona y zolpidem	600mg de Rifampicina al día redujo la exposicón (ABC) de zopiclona en un 82% y de zolpidem en un 27%.
Bloqueantes de los canales de calcio (por ej., diltiazem, nifedipina, verapamilo)	↓ exposición al bloqueador de los canales de calcio	Los bloqueadores de los canales de calcio son principalmente sustratos de CYP3A4. 1200mg de Rifampicina al día administrada como una dosis oral única, 8 horas antes de la administración de una dosis oral única de nifedipina 10mg redujo la exposición a la nifedipina (ABC) en un 64%. 600mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) del verapamilo en un 93%.
Cloranfenicol	↓ exposición al cloranfenicol	En dos niños tratados concomitantemente con formulaciones intravenosa de cloranfenicol y rifampicina, las concentraciones séricas pico de cloranfenicol se redujeron en un 85.5% en un paciente y en un 63.8% en el otro.
Claritromicina	↓exposición a claritromicina	600mg de Rifampicina al día redujo notablemente las concentraciones plasmáticas de claritromicina y aumentó las concentraciones de metabolitos de claritromicina.
Corticoesteroides	↓exposición a corticoesteroides	Numerosos casos aparecen en la literatura que describen una disminución en el efecto de los glucocorticoides cuando se receta rifampicina al mismo tiempo. La literatura contiene informes de crisis suprarrenales agudas o insuficiencia suprarrenal inducida por la combinación de rifampicina-isoniazida-etambutol o rifampicina-isonizida en pacientes con enfermedad de Addison. En pacientes que recibieron rifampicina concomitante, el ABC de prednisolona se redujo en un 48% a 66% y el aclaramiento aumentó en un 45% a 91%.
Glucósidos cardíacos	↓ exposición glucósidos cardíacos	La digoxina es un sustrato índice clínico para la actividad de la P-gp. 600 mg de Rifampicina al día redujo la biodisponibilidad de la digoxina oral en un 30% y aumentó el contenido de P-gp intestinal en 3,5 veces, lo que se correlacionó con el ABC después de la digoxina oral.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkenton
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarejo
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

		Se han publicado varios informes sobre la interacción de la digitoxina y la rifampicina. Se observaron niveles disminuidos de digitoxina sérica durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina-isoniazida-etambutol o con rifampicina sola; Los niveles de digitoxina sérica disminuyeron en un 53% y 54% respectivamente.
Clofibrato	↓ exposición al clofibrato	600mg de Rifampicina al día redujo significativamente las concentraciones plasmáticas en estado estacionario del principal metabolito circulante del clofibrato, el ácido clorofenoxi isobutírico (CPIB), de 50µg/ml a 33µ/ml. Aunque la vida media de CPIB en plasma de sujetos individuales disminuyó durante el tratamiento con rifampicina, el cambio no fue significativo.
Dapsona	↓ exposición a dapsona	En un estudio clínico de prueba para cocteles, la rifampicina 600 mg al día, elevó el metabolismo de dapsona vía inducción de CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4.
Doxiciclina	↓ exposición a doxiciclina	En un grupo de pacientes hospitalizados, la rifampicina (10mg/kg al día) redujo la exposición (ABC) de la doxiciclina en aproximadamente un 50%.
Fluoroquinolonas	↓ exposición a fluoroquinolonas	900mg de rifampicina al día redujo modestamente el AUC de la perfloxacina en aproximadamente un 35%. Se ha demostrado que la rifampicina 450mg a 600mg al día reduce la exposición (AUC) de la moxifloxacino en aproximadamente un 30%.
hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)	↓exposición a sulfonilureas	Las sulfonilureas son principalmente sustratos de CYP2C9. 600mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) de gliburida en un 39% y la de glipizida en un 22%, y redujo la vida media de ambos fármacos. Es probable que el efecto hipoglucemiante de gliburida se reduzca durante el tratamiento concomitante con rifampina.
inmunosupresores (por ej., ciclosporina, tacrolimus)	↓exposición a ciclosporina y tacrolimus	La ciclosporina y el tacrolimus son sustratos de CYP3A4 y P-gp. En 6 voluntarios sanos, la biodisponibilidad oral de la ciclosporina se redujo del 33% al 9% con la administración concomitante de 600 mg de rifampicina al día. En 4 pacientes con trasplante de riñón, la coadministración

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

		de 600 mg de rifampicina con ciclosporina redujo la exposición a la ciclosporina (ABC) aproximadamente en un 60%. En 6 voluntarios sanos, la biodisponibilidad oral de tacrolimus se redujo en un 51% con la coadministración diaria de 600 mg de rifampicina mediante la inducción de CYP3A4 y P-gp.
irinotecan	↓exposición al metabolito activo de irinotecán	El irinotecán se metaboliza ampliamente por diversos sistemas enzimáticos, incluidas carboxilesterasas, UGT y CYP3A4. Se administró rifampicina 450 mg/día a un paciente como parte de un régimen de antibióticos que incluía isoniazida (300 mg/día) y estreptomicina (0,5 g/día im). Aunque no hubo cambios en la exposición a irinotecán (AUC), la exposición al metabolito activo irinotecán (AUC) disminuyó en un 20% y su metabolito glucurónido disminuyó en un 58.8%, posiblemente a través de la inducción de CYP3A4.
Levotiroxina	↓exposición a la levotiroxina	Se administró 600mg de Rifampicina diariamente a un paciente previamente tratado con levotiroxina. Aproximadamente 2 semanas después del inicio de la rifampicina, la concentración de la hormona estimulante del tiroides (TSH) aumentó en un 202% en comparación con la concentración de pretratamiento. La concentración de TSH volvió a la normalidad 9 días después de la interrupción de la rifampicina.
Losartán	↓exposición a losartán y al metabolito activo	Losartán se metaboliza por CYP2C9 y CYP3A4 a un metabolito activo, E3174, que tiene una mayor actividad antihipertensiva que el compuesto original. 600 mg de Rifampicina al día redujo la exposición (ABC) de losartán en un 35% y E3174 en un 40%. El aclaramiento oral de losartán se incrementó en un 44%. Los valores de vida media de ambos compuestos disminuyeron en un 50%.
Analgésicos narcóticos	↓exposición a analgésicos narcóticos	Se han revisado varios estudios y reportes de casos entre rifampicina y analgésicos opioides. 600mg de Rifampicina al día disminuyó el ABC promedio para oxicodona intravenoso y oxicodona oral en un 53% y 86%,

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkenson
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

		respectivamente, mientras que la biodisponibilidad promedia de la oxicodona oral disminuyó en un 70%. 600 mg de rifampicina al día redujo la Cmáx de morfina en un 41% y el ABC en un 28%. Usando la prueba de presión fría para determinar la sensación de dolor, la administración de rifampicina no produjo ningún efecto analgésico de la morfina.
Metadona	↓exposición a la metadona	La metadona se metaboliza principalmente por CYP2B6 y CYP3A4. 600 mg de rifampicina al día redujo la biodisponibilidad oral de la metadona del 70% al 50%.
Praziquantel	↓exposición a praziquantel	El praziquantel es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP. 600 mg de rifampicina al día redujo las concentraciones plasmáticas de praziquantel a niveles por debajo de los detectables en 7 de 10 sujetos a los que se administró praziquantel en dosis única; de los 3 sujetos con concentraciones detectables, la exposición a praziquantel (ABC) se redujo en un 85%. En el mismo estudio, la rifampicina redujo las concentraciones de prazicuantel en dosis múltiples por debajo de niveles detectables en 5 de 10 sujetos; de los 5 sujetos con concentraciones detectables, la exposición a prazicuantel se redujo en 80%.
Quinina	↓exposición a la quinina	La quinina se metaboliza principalmente por CYP3A4. 600 mg de rifampicina al día aumentó el aclaramiento de quinina en 6,9 veces y redujo la exposición a la quinina (ABC) y la vida media.
Antagonistas selectivos del receptor 5-HT_3 (por ej., ondansetron)	↓exposición a ondansetrón	Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas CYP. 600 mg de rifampicina al día redujo la exposición (ABC) del ondansetrón administrado por vía oral en un 65% en comparación con el placebo y la vida media de eliminación (t1/2) en un 38%. La biodisponibilidad oral de ondansetrón se redujo de 60% a 40%.
Estatinas metabolizadas por el	↓ exposición a la simvastatina	La simvastatina es un sustrato índice clínico de CYP3A4.

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkenton
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

CYP 3A4 (por ej.,simvastatina)		600mg de rifampicina al día redujo la exposición a la simvastatina (ABC) en un 87% en comparación con el placebo. Debido que la vida-media de eliminación de la simvastatina no fue afectado por la rifampicina, la inducción del metabolismo de primer paso de la simvastatina mediada por CYP3A4 en el intestino y el hígado probablemente explica esta interacción.
Telitromicina	↓ exposición a telitromicina	Telitromicina se metaboliza principalmente por CYP3A4. 600mg de rifampicina al día redujo la exposición a telitromicina (ABC) en un 86%.
Teofilina	↓ exposición a teofilina	La teofilina es un inhibidor del índice clínico de CYP1A2. 600mg de rifampicina al día aumentó el aclaramiento de teofilina en un 40%, redujo la exposición a teofilina (ABC) en un 27% y redujo la vida media de eliminación en un 30%.
Tiazolidindionas (por ej., rosiglitazona)	↓ exposición a rosiglitazona	Rosiglitazona se metaboliza principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP2C9. 600mg de rifampicina al día incrementó el aclaramiento oral aparente de rosiglitazona por 3 veces, redujo la exposición a rosiglitazone (ABC) en un 65% y redujo la vida media de eliminación de 3.9 a 1.5 h.
Antidepresivos tricíclicos (por ej. nortriptilina).	↓ exposición a nortriptilina	600 mg de rifampicina al día como parte de un régimen de tratamiento antituberculoso que incluía isoniazida 300 mg diarios, pirazinamida 500 mg tres veces por día y 25 mg de piridoxina se asociaron con dosis de nortriptilina más altas de lo esperado para alcanzar la dosis terapéutica. Después de la interrupción de la rifampicina, el paciente se adormeció y los niveles séricos de nortriptilina se incrementaron (3 veces) en el rango tóxico.
Clopidogrel	↑ exposición a metabolito activo	Rifadin® induce fuertemente a CYP2C19, lo que resulta en un mayor nivel de metabolito activo de clopidogrel e inhibición plaquetaria, que en particular podría potenciar el riesgo de sangrado. Como precaución, el uso concomitante de clopidogrel y rifampicina deben ser desaconsejados.

🡻: reducir, disminución
🡹: aumentar
ABC = área bajo la curva

La administración concomitante de antiácidos puede reducir la absorción de Rifadin®. Las dosis diarias de Rifadin® deben administrarse al menos 1 hora antes de la ingesta de antiácidos.

Se observaron concentraciones reducidas de atovacuona y mayores concentraciones de rifampicina cuando los dos medicamentos se tomaron concomitantemente.

Interferencia con análisis y métodos de laboratorio. Los niveles séricos terapéuticos de rifampicina pueden inhibir los métodos microbiológicos estándares de dosificación de folato y vitamina B_{12} en suero. Por lo tanto, se deben considerar métodos alternativos. Se ha observado elevación transitoria de la bilirrubina sérica (ver "Advertencias"). Rifadin® puede deteriorar la excreción biliar de los medios de contraste usados para la visualización de la vesícula biliar debido a que compiten por la vía de excreción. Por lo tanto, se aconseja realizar estos análisis antes de la dosis matinal de Rifadin®. Pruebas para opiáceos: reactividad cruzada y falsos positivos de orina han sido reportados cuando se usó el método KIMS (*Kinetic Interaction of Microparticles in Solution*; por ej. *Abuscreen OnLine* para valoración de opiáceos; Sistema de Diagnóstico Roche) en pacientes que reciben rifampicina. Pruebas de confirmación - como la cromatografía gaseosa/espectrometría de masa - permiten distinguir entre rifampicina y opiáceos.
Embarazo. Utilizar solo si el beneficio potencial para la mujer embarazada o fértil justifica el riesgo potencial para el feto. No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, fue informado que la rifampicina pasa la barrera placentaria y aparece en sangre de cordón umbilical. Cuando se la administra durante las últimas semanas del embarazo, la rifampicina puede causar hemorragias postnatales tanto en el recién nacido como en la madre. Para dichas hemorragias se puede indicar vitamina K.
Lactancia. La rifampicina se excreta por la leche materna. Por lo tanto, Rifadin® se debe utilizarse en mujeres amamantando solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el bebé. Suspender la lactancia o la droga para la madre, considerando la importancia de la medicación para esta última. La rifampicina ha mostrado potencial tumorigénico en estudios con animales.
Carcinogénesis. No se dispone de datos en humanos sobre el potencial carcinogénico a largo plazo.
Mutagenicidad. No se dispone de datos en humanos sobre el potencial mutagénico a largo plazo. No hubo evidencias de mutagenicidad en bacterias o ratones.
Teratogenicidad. No existen estudios bien controlados con rifampicina en mujeres embarazadas. En dosis altas la rifampicina mostró acción teratogénica en roedores. Aunque se ha reportado que atraviesa la barrera placentaria y aparece en cordón umbilical, el efecto de rifampicina sola o en combinación con otro antibiótico en el feto humano no es aún conocido.
Trastornos de la fertilidad. No se dispone de datos en humanos respecto del potencial efecto sobre la fertilidad a largo plazo.
Empleo en insuficientes hepáticos. Ver "Advertencias".

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

REACCIONES ADVERSAS
Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda: *Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara <0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)*

- Infecciones e infestación:

Desconocida: colitis pseudomembranosa, gripe.

- Trastornos hemáticos y del sistema linfático:

Frecuente: Trombocitopenia con o sin púrpura, generalmente asociada con un tratamiento intermitente, pero es reversible si la droga se suspende tan pronto como aparece la púrpura.
Poco Frecuente: Leucopenia
Desconocida: Coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, granulocitosis, anemia hemolítica. Trastornos de coagulación dependientes de vitamina K

- Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocida: Reacción anafiláctica

- Trastornos endócrinos:

Desconocida: Han sido observados casos de insuficiencia adrenal en pacientes con función adrenal comprometida.

- Trastornos metabólicos y nutricionales:

Desconocida: disminución del apetito.

- Trastornos psiquiátricos:

Desconocida: trastorno psicótico

- Trastornos del Sistema Nervioso:

Frecuente: Dolor de cabeza, mareos.
Desconocida: Se han reportado hemorragias cerebrales y muerte, cuando se ha continuado o reanudado la administración de Rifadin®, luego de la aparición de púrpura.

- Trastornos oculares:

Desconocida: decoloración de lágrimas.

- Trastornos vasculares:

Desconocida: Shock, enrojecimiento y vasculitis, sangrado

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Desconocida: Disnea, sibilancias y esputo descolorido.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Trastornos Gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos,
Poco Frecuente: diarrea
Desconocida: trastornos gastrointestinales, malestar abdominal, decoloración de los

dientes (que puede ser permanente)

- Trastornos hepatobiliares:

Desconocida: Hepatitis, hiperbilirrubinemia, colestasis. (Ver “Advertencias”).

- Trastorno de piel y del tejido subcutáneo:

Desconocida: eritema multiforme, Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), Síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, reacción a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver ”Advertencias”), reacción cutánea, prurito, rash prurítico, urticaria, dermatitis alérgica, penfigoide y decoloración del sudor.

- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Desconocida: debilidad muscular , miopatía y dolor de huesos

- Trastornos renales y urinarios:

Desconocida: lesión renal aguda por lo general debido a la necrosis tubular renal o nefritis tubulointersticial y cromaturia

- Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

Desconocida: hemorragia post-parto, hemorragia materno-fetal.

- Trastornos del aparato reproductor y mamarios:

Desconocida: desorden menstrual.

- Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Desconocida: porfiria.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Villarroel
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Trastornos generales y en el lugar de administración:

Muy frecuente: episodios de fiebre, escalofríos.
Desconocida: edema.

- Investigaciones:

Frecuente: aumento de bilirrubina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de alanina aminotransferasa.
Desconocida: Disminución de la presión arterial, aumento de la creatinina sérica y aumento de las enzimas hepáticas

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, cefaleas y letargo creciente aparecerán probablemente dentro de un período corto post-ingesta aguda de la medicación; puede haber también pérdida del conocimiento cuando exista daño hepático severo. Pueden aparecer aumentos transitorios de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina. La aparición de pigmentación marrón-rojiza en la piel, orina, transpiración, saliva, lágrimas y heces ocurre con una intensidad que será proporcional a la cantidad de droga ingerida. También fueron reportados edema facial o periorbital en pacientes pediátricos. Se han reportado hipotensión, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsiones y paro cardíaco (que en algunos casos fueron fatales). La dosis letal aguda mínima o la dosis tóxica no están bien determinadas. Sin embargo, se han reportado sobredosis agudas, no

fatales, en adultos con dosis de 9 a 12 g de rifampicina. Se han reportado sobredosis agudas fatales en adultos con dosis de 14 a 60 g. En algunos casos fatales y no fatales hubo reporte de uso de alcohol o antecedentes de abuso de alcohol. Se han reportado sobredosis no fatales de 100 mg/kg en una o dos dosis en pacientes pediátricos, con edades entre 1 y 4 años.
Tratamiento. Instituir medidas de soporte intensivo y tratar los síntomas individuales según su aparición. Se recomienda preferentemente el lavado gástrico - debido a probables náuseas y vómitos - en lugar de la inducción de la emesis. Luego de evacuar el contenido gástrico, la instilación de carbón activado dentro del estómago puede ayudar a la adsorción de la droga remanente en el tracto gastrointestinal. Puede requerirse medicación antiemética para controlar náuseas severas y vómitos. La estimulación de la diuresis (con mediciones de ingresos y egresos) ayuda a la excreción de la droga. La hemodiálisis puede ser útil en algunos pacientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIONES
Envases con 4, 8, 16, 48 o 50 cápsulas.
Envases con 96 o 100 cápsulas (solo para Uso Hospitalario).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Mantener a temperatura ambiente inferior a 25°C.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LAS CÁPSULAS NO ESTÁ INTACTA.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado en Localita Valcanello – Casella Postale W46 – 03012 Anagni (Frosinone) – Italia
Acondicionado en Av. San Martin 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 44.194.
Dirección Técnica: Javier L. Cirrincione, Farmacéutico

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilberger
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

(*) Origen alternativo aprobado: industria brasileña

Última Revisión: CCDS V 13.1_Rifadin_PI_ sav010/mar20 – Aprobado por Disposición N°:……..

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Valeria Wilkinson
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-50298787-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 2 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-42461521 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.02 11:45:46 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.02 11:45:48 -03:00