

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rimactán 300 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 300 mg de rifampicina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de lactosa.

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura opaca del nº1, de dos colores, la parte inferior de color pardo rojizo y la parte superior marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tuberculosis (todas las formas) en adultos, adolescentes, niños y lactantes de al menos 3 meses de edad:

La duración del tratamiento, así como la elección de los medicamentos antituberculosos en el régimen, se hará siguiendo las recomendaciones oficiales para el tratamiento de la tuberculosis activa y de la tuberculosis latente.

Brucelosis en adultos

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

Profilaxis de la meningitis meningocócica en adultos y población pediátrica de contacto cercano

Para el tratamiento de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* para eliminar los meningococos 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 se debe utilizar para el tratamiento de una meningitis meningocócica (ver sección 4.4).

Infecciones no micobacterianas en adultos

Tratamiento de infecciones no micobacterianas causadas por microorganismos sensibles a rifampicina y resistentes al tratamiento antibiótico de primera línea: Rifampicina se debe usar en combinación con otros antibióticos sensibles indicados para la infección, para prevenir la aparición de resistencias. si previamente se ha excluido el diagnóstico de tuberculosis y lepra.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Tuberculosis (todas las formas)

Adultos y adolescentes: 10 mg/kg/día en una sola toma sin superar los 600 mg/día, para adultos y adolescentes de más de 40 kilos la dosis habituales son:

- Peso inferior a 50 kg: 450 mg de Rimactán al día.
- 50 kg de peso o más: 600 mg de Rimactán al día.

Lactantes a partir de 3 meses y niños: 10-20 mg/kg al día. El rango de dosis superior se debe utilizar en la meningitis tuberculosa y el más bajo en caso de malnutrición severa. Dosis máxima diaria: 600 mg.

Para la duración del tratamiento y el tratamiento combinado ver las recomendaciones de la OMS.

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.

Lactantes (\geq 1 mes de edad), niños y adolescentes: 10 mg/kg cada 12 horas durante 2 días: dosis máxima de 600 mg/dosis.

Recién nacidos ($<$ 1 mes de edad): 5 mg/kg cada 12 horas durante 2 días.

El tratamiento profiláctico debe empezarse cuanto antes.

Infecciones no micobacterianas

En combinación con otros antibióticos/agentes quimioterápicos.

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

Posología en situaciones especiales

Edad avanzada

Se debe tener en cuenta una posible insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario una reducción en la posología a dosis diaria por debajo de 600 mg en pacientes con alteración de la función renal que presentan una función hepática normal. No es necesario el ajuste de dosis durante la diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe exceder una dosis diaria de 8 mg/kg en pacientes con deterioro de la función hepática. (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rifampicina:

- En tuberculosis en niños menores de 3 meses.
- En brucelosis e infecciones no micobacterianas en menores de 18 años.

Forma de administración

Rimactán se administra por vía oral.

Para asegurar una absorción óptima, Rimactán debe tomarse preferiblemente con el estómago vacío, media hora antes de una comida con un vaso de agua.

Las cápsulas de 300 mg de rifampicina no permiten alcanzar la dosis adecuada recomendada en pacientes pediátricos de peso inferior a 15 kg. Para niños de peso inferior a 15 kg y niños que no puedan tragar cápsulas existen otras presentaciones en el mercado más adecuadas

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Ictericia,
- Uso concomitante con saquinavir/ritonavir (ver sección 4.5).

La Rifampicina está contraindicada con medicamentos fuertemente afectados por su potencial para inducir enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores como: lurasidona, sofosbuvir, antirretrovirales; cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rifampicina se debe administrar bajo la supervisión de un neumólogo u otro médico cualificado.

Rifampicina se debe retirar inmediatamente si se presentan reacciones graves de hipersensibilidad como trombocitopenia, púrpura, 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 estas reacciones no se deben tratar de nuevo con rifampicina.

Rifampicina se debe retirar si aparecen otros signos de hipersensibilidad, tales como fiebre o reacciones dérmicas. Por razones de seguridad, el tratamiento no se debe continuar o reanudar con rifampicina.

Durante el tratamiento intermitente con rifampicina (menos de 2 ó 3 veces por semana), la posibilidad de que se desarrolle una reacción de tipo inmunológico, incluyendo anafilaxia (ver sección 4.8) requiere seguimiento cuidadoso del paciente. Se debe advertir a los pacientes acerca de la necesidad de no interrumpir el tratamiento.

Se han notificado durante el tratamiento con medicamentos antituberculosos reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, incluso casos mortales, como el síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) que puede ser potencialmente mortal o mortal, con una frecuencia no conocida. (ver sección 4.8).

Se han notificado con rifampicina casos de reacciones cutáneas ampollosas graves, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En presencia de síntomas o signos de PEGA, SSJ o NET (p. ej., erupción cutánea progresiva acompañada a menudo de ampollas o lesiones de las mucosas), se debe suspender de inmediato el tratamiento con rifampicina.

Si se presentan tales signos o síntomas, se debe advertir al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con su médico.

Reacción paradójica al medicamento

Después de la mejoría inicial de la tuberculosis en tratamiento con los medicamentos contra la tuberculosis, los síntomas pueden empeorar de nuevo. En los pacientes afectados, se ha detectado un deterioro clínico o radiológico de las lesiones tuberculosas existentes o el desarrollo de nuevas lesiones.

Estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciación al tratamiento contra la tuberculosis. Los cultivos suelen ser negativos y estas reacciones no suelen indicar un fracaso del tratamiento.

La causa de esta reacción paradójica todavía no está clara, pero se sospecha que una respuesta inmunitaria exagerada es una posible causa. En caso de sospecha de reacción paradójica, debe iniciarse, si es necesario, un tratamiento de los síntomas para suprimir la respuesta inmunitaria exagerada.

Además, se recomienda continuar con el tratamiento de combinación previsto para la tuberculosis. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si sus síntomas empeoran. Los síntomas que aparecen suelen ser específicos de los tejidos afectados. Entre los posibles síntomas generales se incluyen tos, fiebre, cansancio, dificultad para respirar, dolor de cabeza, pérdida de apetito, pérdida de peso o debilidad (ver sección 4.8).

Es importante destacar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre, linfadenopatía o anomalías biológicas (incluyendo eosinofilia, trastornos hepáticos) incluso cuando no hay evidencia de sarpullido. Si se presentan estos signos o síntomas, se debe advertir al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con su médico.

Rifampicina se debe discontinuar si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

La mayoría de estas reacciones tuvieron lugar entre 2 días y 2 meses después del inicio del tratamiento. El tiempo de aparición puede variar según las condiciones del paciente.

Todos los pacientes tuberculosos deben tener unas medidas previas de tratamiento de la función hepática.

A los pacientes adultos tratados con rifampicina se les deben realizar mediciones basales de las enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, recuento sanguíneo completo y recuento plaquetario (o estimado).

En la población pediátrica no es necesario realizar mediciones basales salvo que exista o haya una sospecha clínica de otra complicación.

Sólo se debe administrar rifampicina a pacientes con insuficiencia hepática en caso necesario, con precaución y bajo supervisión médica.

En estos pacientes se recomienda dosis más bajas de rifampicina y una monitorización cuidadosa de la función hepática, especialmente la alanina aminotransferasa sérica (ALT) y aspartato aminotransferasa sérica (AST), previa al tratamiento, semanalmente durante dos semanas, y posteriormente cada dos semanas durante las próximas seis semanas. Si se presentan signos o síntomas de lesión hepatocelular, se deberá suspender el tratamiento con rifampicina.

Rifampicina también se debe retirar si hay cambios clínicamente significativos en la función hepática. Se debe considerar la necesidad de otras formas de tratamiento antituberculoso y un régimen de dosificación diferente. Se debe acudir urgentemente a un especialista en el tratamiento de la tuberculosis. Si se vuelve a administrar rifampicina después de que la función hepática haya vuelto a la normalidad, se debe monitorizar diariamente.

En pacientes con insuficiencia hepática, edad avanzada, enfermos desnutridos y, posiblemente, niños menores de dos años de edad, se recomienda especial precaución al prescribir un régimen de tratamiento en los que se utiliza isoniazida simultáneamente con rifampicina.

Si no hay evidencia de enfermedad hepática previa y la función hepática es normal antes del tratamiento, las pruebas de la función hepática sólo se repetirán si aparece fiebre, vómitos, ictericia o deterioro del estado del paciente.

Durante el tratamiento se debe hacer seguimiento, como mínimo, una vez al mes y se debe preguntar al paciente específicamente acerca de síntomas asociados con reacciones adversas.

En algunos casos, durante los primeros días de tratamiento se puede producir hiperbilirrubinemia. Esto es resultado de un mecanismo competitivo a nivel celular entre la rifampicina y la bilirrubina en las vías excretoras hepáticas. Por ello, se debe recordar que un valor aislado que muestre una elevación moderada de los niveles de bilirrubina y/o transaminasas séricas no suele ser por sí solo motivo para suspender el tratamiento, pero, en cambio, la decisión de suspender el tratamiento se debe tomar tras considerar la evolución de los valores de las pruebas en análisis sucesivos, y teniendo en cuenta también la situación clínica del paciente.

Rifampicina posee propiedades de inducción enzimática que pueden incrementar el metabolismo de ciertos sustratos endógenos, tales como hormonas suprarrenales, hormonas tiroideas y vitamina D. Algunas notificaciones han asociado la administración de rifampicina con la exacerbación de una porfiria como resultado de la inducción de la sintetasa del ácido delta-aminolevulínico.

Rifampicina puede causar coagulopatía dependiente de vitamina K y sangrado grave (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la aparición de coagulopatía 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).

Rifampicina puede causar una decoloración (amarilla, naranja, roja, marrón) de dientes, orina, sudor, esputo, lágrimas y heces carente de significación, y frente a la cual es conveniente avisar previamente al paciente. Igualmente puede provocar una coloración permanente en las lentes de contacto blandas.

Todos los pacientes con anomalías se deben someter a controles de seguimiento, incluyendo pruebas de laboratorio, si es necesario.

Se deben tomar precauciones en caso de insuficiencia renal con dosis >600 mg/día.

Contracepción

Para evitar toda posibilidad de embarazo durante el tratamiento con rifampicina, se debe utilizar métodos de contracepción no hormonales (ver sección 4.5).

Advertencia Para prevenir la aparición de bacterias resistentes, rifampicina se debe combinar siempre con otros antibióticos/quimioterapéuticos cuando se usan para el tratamiento de infecciones.

Rimactán contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de rifampicina en otros medicamentos

Rifampicina es un inductor, bien caracterizado y potente, de enzimas y transportadores que metabolizan fármacos. Las enzimas y transportadores que se notificó que se vieron afectados por rifampicina 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 transportadores, y estas vías pueden ser inducidas por rifampicina simultáneamente. Por lo tanto, rifampicina puede acelerar el metabolismo y disminuir la actividad de ciertos fármacos coadministrados o aumentar la actividad de un profármaco coadministrado (donde se requiere activación metabólica), y tiene el potencial de prolongar interacciones farmacológicas clínicamente importantes de muchos fármacos y en muchas clases de fármacos. Para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos óptimos, las dosis de los medicamentos pueden requerir un ajuste cuando se inicia o se interrumpe la administración concomitante de rifampicina.

Algunos ejemplos de medicamentos o grupos de medicamentos afectados por rifampicina :

- antiarrítmicos (p. ej., disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida),
- antiépilépticos (p. ej., fenitoína),
- antagonistas hormonales (antiestrógenos, p. ej., tamoxifeno, toremifeno, gestinona),
- antipsicóticos (p. ej., haloperidol, aripiprazol),
- anticoagulantes (p. ej., cumarinas),
- antifúngicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol),
- antivirales (p. ej., saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapina),
- barbitúricos,
- betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol),
- ansiolíticos e hipnóticos (p. ej., diazepam, benzodiazepinas, zolpicolona, zolpidem),
- bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, nifedipina, verapamilo, nimodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino),
- antibacterianos (p. ej., cloranfenicol, claritromicina, dapsona, doxiciclina, fluoroquinolonas, telitromicina),
- corticosteroides,
- glucósidos cardíacos (digitoxina, digoxina),
- clofibrato,
- anticonceptivos hormonales sistémicos,
- estrógeno,
- antidiabéticos (p. ej., clorpropamida, tolbutamida, sulfonilureas, rosiglitazona),
- agentes inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, sirolimus, tacrolimus),
- irinotecan,
- hormona tiroidea (p. ej., levotiroxina),
- losartan,
- analgésicos (p. ej., metadona, analgésicos narcóticos),
- praziquantel,
- progestinas,
- quinina,
- riluzol,
- antagonistas selectivos del receptor 5HT₃ (p. ej., ondansetrón)
- estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., simvastatina),

- teofilina,
- antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina),
- citotóxicos (p. ej., imatinib),
- diuréticos (p. ej., eplerenona),
- amlodipino.

Rifampicina reduce la exposición sistémica a los anticonceptivos y progestágenos orales. Se debe avisar a las pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales sistémicos para que sustituyan estos fármacos por métodos no hormonales de anticoncepción durante el tratamiento con rifampicina. La diabetes también puede ser difícil de controlar.

Se debe evitar el uso simultáneo del tratamiento de los medicamentos antivirales (p. ej., daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir) contra la hepatitis C y rifampicina.

Las concentraciones plasmáticas de la morfina se pueden ver reducidas por rifampicina. Se debe controlar el efecto analgésico de la morfina y ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.

La rifampicina está contraindicada con medicamentos fuertemente afectados por su potencial para inducir enzimas metabolizadoras de fármacos transportadores como: lurasidona, sofosbuvir, antirretrovirales; cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir. Se observa una disminución significativa de sus concentraciones plasmáticas debido a la inducción potente de CYP 3A4, P-gp y UGT1A1 por la rifampicina, lo que puede dar lugar a la pérdida de su eficacia terapéutica.

Otras interacciones

Cuando se utiliza conjuntamente atovacuona y rifampicina se observa una disminución de las concentraciones de atovacuona y un aumento de las de rifampicina.

El uso concomitante de ketoconazol y rifampicina disminuye los niveles séricos de ambos medicamentos.

El uso concomitante de rifampicina y enalapril disminuye las concentraciones del enalaprilato, metabolito activo del enalapril. Si el estado clínico del paciente lo sugiere, se debe ajustar la dosis.

La administración concomitante de antiácidos puede reducir la absorción de rifampicina. Por esta razón, la dosis diaria de rifampicina se debe administrar como mínimo una hora antes de la administración de antiácidos.

La administración concomitante de rifampicina con la combinación saquinavir/ritonavir incrementa el potencial de hepatotoxicidad. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de rifampicina con la combinación saquinavir/ritonavir (ver apartado 4.3).

Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina con otros antibióticos que causen coagulopatía dependiente de vitamina K, como cefazolina (u otras cefalosporinas 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).

La administración concomitante de rifampicina con halotano o isoniazida aumenta el potencial de hepatotoxicidad. Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina y halotano. En los pacientes en tratamiento con rifampicina e isoniazida se debe monitorizar estrechamente la función hepática.

Si se incluyen en el tratamiento ácido p-aminosalicílico y rifampicina, debe transcurrir al menos 8 horas entre la toma de ambos medicamentos para asegurar una concentración sanguínea adecuada.

Interferencias con pruebas de laboratorio y de diagnóstico

Los niveles terapéuticos de rifampicina alteran los ensayos microbiológicos estándar en la determinación de folato sérico y vitamina B12. Por tanto, se deben utilizar otros métodos de ensayo alternativos. También se ha observado una elevación transitoria de la BSP y la bilirrubina sérica.

Rifampicina puede alterar la excreción biliar de medios de contraste durante el examen radiográfico de la vesícula biliar, debido a la competencia por la excreción biliar. Por lo tanto, estas pruebas se deben realizar por la mañana antes de la dosis de rifampicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Rifampicina ha demostrado tener efectos teratogénicos en animales a dosis elevadas (ver sección 5.3). No existen estudios monitorizados con rifampicina en mujeres embarazadas. Aunque se ha notificado que rifampicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en sangre del cordón umbilical, se desconoce cual es el efecto de rifampicina sola o en combinación con otros medicamentos antituberculosos sobre el feto. Por tanto, rifampicina solo se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil si el beneficio potencial para la paciente justifica el riesgo para el feto. Cuando rifampicina se administra durante las últimas semanas del embarazo puede causar hemorragias postparto en la madre y recién nacido, situaciones en las que está indicado el tratamiento con vitamina K1.

Lactancia

Rifampicina se elimina por la leche materna, las pacientes que reciben rifampicina no deben dar el pecho a menos que su médico considere que el beneficio del tratamiento para la madre supere los riesgos potenciales para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se pueden producir reacciones adversas en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, gripe*

*Aparecen con mas frecuencia del 3^{er} al 6^o mes de tratamiento episodios de fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y mareos. La frecuencia varía pero puede tener lugar hasta en el 50% de los pacientes que reciben regímenes de tratamiento una sola vez por semana con una dosis de rifampicina de 25 mg/kg o superior.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia*,

Poco frecuentes: Leucopenia.

Frecuencia no conocida: Coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, granulocitosis, anemia hemolítica, trastornos de coagulación dependientes de vitamina K

*Con o sin púrpura, (normalmente asociada con tratamientos intermitentes), pero es reversible.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Insuficiencia adrenal*

*Se ha observado insuficiencia adrenal en pacientes con la función adrenal alterada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Se han descrito casos de hemorragia cerebral y muerte, en casos en los 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, rubefacción.

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: Dolor abdominal, decoloración de la saliva, cambio de color de los dientes (que puede ser permanente).

Trastornos hepatobiliares

Raros: Ictericia, síndrome hepatorenal

Frecuencia no conocida: Hepatitis, hiperbilirrubinemia (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.4), reacciones cutáneas, prurito, erupciones, urticaria, dermatitis alérgica, pénfigo, cambio de color del sudor.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular, miopatía, dolor óseo.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: daño agudo del riñón normalmente debido a necrosis tubular renal o nefritis tubulointersticial, cromaturia.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: Hemorragias postnatales, paso de sangre fetal-materna, decoloración de la leche materna.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Trastorno menstrual.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: Porfiria (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacción paradójica al medicamento (la recurrencia o aparición de nuevos síntomas de tuberculosis, signos físicos y radiológicos en un paciente que había mostrado previamente una mejoría con un tratamiento contra la tuberculosis adecuado se denomina «reacción paradójica», que se diagnostica tras descartar el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la resistencia al medicamento, los efectos adversos del tratamiento contra la tuberculosis y las infecciones bacterianas/fúngicas secundarias) *.

Frecuencia no conocida: Edema.

* Incidencia de la reacción paradójica al medicamento: La frecuencia más baja notificada es del 9,2 % (53/573) (datos entre octubre de 2007 y marzo de 2010) y la frecuencia más alta es del 25 % (19/76) (datos entre 2000 y 2010).

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Elevación de la bilirrubina en sangre, elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).

Frecuencia no conocida: Disminución de la presión arterial, aumento de la creatinina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas:

Es probable que poco tiempo después de la ingestión se produzcan náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, dolor de cabeza y letargia progresiva, se puede producir pérdida de la conciencia cuando haya enfermedad hepática severa. También se puede producir un aumento transitorio de las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina. La piel, orina, sudor, saliva, lágrimas y heces presentarán un color rojo marronáceo o naranja, de intensidad proporcional a la cantidad ingerida. En pacientes pediátricos también se ha detectado edema facial o periorbital. En algunos casos mortales se ha notificado hipotensión, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsiones y paro cardíaco.

No se ha establecido una dosis mínima letal o tóxica. Sin embargo en adultos se han notificado sobredosis graves no mortales con dosis comprendidas entre 9 y 12 g de rifampicina. Se han notificado casos de sobredosis mortal en el rango de 14 a 60 g. Algunos de los casos mortales y no mortales están relacionados con la ingesta de alcohol o un historial de abuso de alcohol. Se han notificado casos de sobredosis no mortales en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 y 4 años con una o dos dosis de 100 mg/kg .

Tratamiento

Se deben adoptar medidas adecuadas de soporte y tratamiento sintomático. Es posible que se produzcan náuseas y vómitos, por lo que es preferible el lavado gástrico a la inducción de la emesis. Tras la evacuación del contenido gástrico, puede ser útil la instilación en el estómago de una suspensión de carbón activo que ayude a absorber el medicamento que persista en tracto gastrointestinal. Puede ser necesario un tratamiento antiemético para controlar las náuseas y vómitos severos. La activación de la diuresis (con entrada y salida controladas) facilita la eliminación del medicamento. La hemodiálisis puede ser útil en algunos pacientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicobacterianos, medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, antibióticos. Rifampicina. Código ATC: J04AB02

Mecanismo de acción

Rifampicina es un antibiótico del grupo de las rifamicinas que posee un efecto bactericida, tanto *in vitro* como *in vivo* sobre *Mycobacterium tuberculosis*. También muestra una actividad variable frente a otras especies atípicas de *Mycobacterium*. Su espectro de acción también incluye la *M. leprae*, así como otras bacterias gram positivas y gram negativas.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (mg/ml) *in vitro* son:

<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

In vivo no solo ejerce su efecto bactericida sobre los microorganismos en los espacios extracelulares, sino también en los intracelulares. Rifampicina tiene un efecto esterilizante potente.

Rifampicina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN de las cepas bacterianas sensibles, sin afectar los sistemas enzimáticos del mamífero.

Debido a la rápida aparición de resistencias a la rifampicina, no se debe utilizar en monoterapia para tratamiento de infecciones manifiestas. Las bacterias resistentes a rifampicina no presentan resistencia cruzada con otros antibióticos, excepto con los derivados de rifamicina.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo para las especies seleccionadas. Se recomienda tener información local de la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves.

Sensibilidad microbiológica

Rifampicina en concentraciones de 0,005 a 0,2 µ/ml inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis in vitro*.

Rifampicina aumenta la actividad *in vitro* de estreptomycin y la isoniazida hacia *M. tuberculosis*, pero no la actividad del etambutol.

Se han observado las siguientes tasas de resistencia en nuevos casos de tuberculosis pulmonar (nunca en pacientes tratados) en Europa del este y central (datos de acuerdo al proyecto ECDC Surveillance, 2012):

Agente	Resistencia
Rifampicina	3,0% (rango 0-19,1%)

Tuberculosis extrapulmonar

La OMS, IUATLD y varios comités nacionales como la Sociedad Torácica Americana recomiendan el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar con quimioterapia de corta duración, aunque los ensayos realizados de tuberculosis extrapulmonar y tuberculosis pulmonar no hayan sido los mismos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rifampicina se absorbe rápida y completamente. Tras una dosis única de 600 mg de rifampicina administrada con el estómago vacío, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 10 µg/ml unas 2 horas después de la administración. Los alimentos pueden afectar negativamente a la absorción de rifampicina.

Distribución

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

Rifampicina se difunde rápidamente en fluidos y tejidos corporales, incluido el tejido óseo. En caso de inflamación de las meninges, atraviesa la barrera hematoencefálica, pero las concentraciones en líquido cefalorraquídeo pueden estar por encima de la CMI para *Mycobacterium tuberculosis* hasta dos meses con el tratamiento continuo de 600 mg/día por vía oral.

Rifampicina atraviesa la barrera placentaria humana y se excreta en la leche materna. No obstante, el lactante no recibirá más del 1% de la dosis terapéutica habitual.

Metabolismo o Biotransformación

La rifampicina se metaboliza en el hígado en su metabolito principal, 25-O-desacetil rifampicina, que es microbiológicamente activo, y al igual que rifampicina, sufre circulación enterohepática.

Rifampicina induce su propio metabolismo.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática de rifampicina aumenta cuando incrementamos la dosis: 2,5 h, 3-4 h y 5 h tras la administración única de 300 mg, 600 mg y 900 mg, respectivamente.

A los pocos días de una administración diaria continua, la biodisponibilidad de rifampicina disminuye, con valores de semivida de 1-2 h tras la administración de dosis repetidas de 600 mg.

Debido al efecto inductor de las enzimas hepáticas, rifampicina acelera su propio metabolismo. Su aclaramiento sistémico es de aproximadamente 6 l/h tras la primera dosis y de 9 l/h tras dosis repetidas.

Aunque la mayor parte del medicamento se elimina por bilis, el 80 % de la cantidad excretada corresponde al metabolito desacetilado. Rifampicina también se detecta en orina. En un rango de dosis de 150 a 900 mg se elimina por orina sin metabolizar del 4 al 18% de la dosis, porcentaje que varía en función de la dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento renal está disminuido, pero debido a que gran cantidad del principio activo se metaboliza también en hígado las concentraciones plasmáticas son similares a las de pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

Con insuficiencia renal, la semivida de eliminación se prolonga con dosis superiores a 600 mg/día (ver sección 4.2). Rifampicina se elimina por diálisis peritoneal o por hemodiálisis (ver sección 4.2) por ello se recomienda que el medicamento no se administre hasta que el periodo de diálisis se haya completado.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática grave las concentraciones plasmáticas aumentan y la vida media se prolonga (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida.

La evidencia del potencial carcinogénico de rifampicina en animales es limitada. Se ha observado un aumento de tumores en cepas susceptibles de hepatomas en ratones hembra un año después del tratamiento con rifampicina en cantidades equivalentes a 2-10 veces de las dosis clínicas máximas.

En ratones de otras cepas tratados durante 1 año y en ratas tratadas durante 2 años, no se ha establecido un aumento significativo en la incidencia de ningún tipo de tumor. Los estudios con diferentes especies

de mamíferos y bacterias no han establecido evidencia de que rifampicina tenga un efecto mutagénico.

A dosis diarias de 150 a 250 mg/kg, rifampicina demuestra tener efecto teratogénico en ratones y ratas, en los cuales se alcanza un aumento de casos de espina bífida y hendidura del paladar. En conejos no existe efecto teratogénico. En estas tres especies de animales, los efectos embriotóxicos inespecíficos tienen lugar después de dosis > 150 mg/kg, equivalente a entre 15 y 25 veces la dosis en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Estearato de calcio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo del calor y de la humedad

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Al/PVC/PE/PVDC. Envases con 10 y 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases..

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rimactán 300 mg cápsulas duras: *Nº Reg.: 49.034*

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

Fecha de la primera autorización: 22/03/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>