FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rifater comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 120 mg de rifampicina, 50 mg de isoniazida y 300 mg de pirazinamida.
Excipiente con efecto conocido: sacarosa 105 mg; carmelosa sódica 30,7 mg y laurilsulfato de sódio 1,5 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimido recubierto de color rosa pálido, liso, brillante, redondo y convexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rifater está indicado en la fase inicial intensiva del tratamiento corto o ultracorto de la tuberculosis pulmonar.
Durante esta fase, que suele durar 2 meses, Rifater se administra generalmente de forma diaria junto con otro medicamento antituberculoso.
Una vez completada esta fase es apropiado un cambio de tratamiento a un medicamento que contenga rifampicina e isoniazida.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Como la dosis de Rifater debe establecerla el médico de forma individualizada, puede variar de un paciente a otro en función del peso, la edad o el tipo de metabolismo.
El paciente debe cumplir estrictamente las instrucciones del médico.
El tratamiento con Rifater no debe ser interrumpido sin autorización del médico.

Adultos: la dosis recomendada es la siguiente:

Pacientes de menos de 40 kg de peso:	3 comprimidos recubiertos/día
Pacientes de 40-49 kg de peso:	4 comprimidos recubiertos/día
Pacientes de 50-64 kg de peso:	5 comprimidos recubiertos/día
Pacientes de 65 kg o más de peso:	6 comprimidos recubiertos/día

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños: las cantidades y proporciones de los componentes hacen que Rifater no sea adecuado para su administración en niños debido a que los requerimientos de dosis son distintos.

Ancianos: Rifater debe emplearse con precaución en personas de edad avanzada debido a la natural disminución de las funciones excretoras del riñón e hígado en este tipo de pacientes.

Forma de administración

La dosis diaria de Rifater deberá tomarse como mínimo una o dos horas antes de las comidas, para asegurar una absorción rápida y completa.
En pacientes de edad avanzada o desnutridos, el tratamiento con isoniazida puede requerir un aporte de vitamina B6 suplementario.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a las rifamicinas, a la isoniazida o a la pirazinamida o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o ictericia.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de 12 años.
- Administración concomitante con medicamentos fuertemente afectados por el potencial de la rifampicina para inducir enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores como: lurasidona, sofosbuvir, antirretrovirales: cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir (Ver sección 4.5).
- En combinación con:
  - ✓ la asociación saquinavir/ritonavir o elvitegravir/cobicistat (ver apartado 4.5).
  - ✓ Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, tipranavir, rilpivirina o dolutegravir/rilpivirina.
  - ✓ Nifedipino, nimodipino, nisoldipino o nitrendipino.
  - ✓ Antiretrovirales: Cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir (Ver sección 4.5).
  - ✓ Glecaprevir/pibrentasvir o elbasvir/grazoprevir.
  - ✓ Voriconazol.
  - ✓ Artemetero/lumefantrina.
  - ✓ BCG cultivo vivo desecado (interferón).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes diabéticos:
Se debe tener en cuenta que el tratamiento con Rifater puede dificultar el manejo de los pacientes con diabetes mellitus.

Debido a isoniazida:

Se debe monitorizar estrechamente el uso de isoniazida en pacientes con enfermedad hepática crónica o disfunción renal severa.

La hepatitis severa y algunas veces mortal asociada al tratamiento con isoniazida puede ocurrir y puede desarrollarse incluso después de muchos meses de tratamiento. El riesgo de desarrollar hepatitis está relacionado con la edad. Por lo tanto, los pacientes deben monitorizarse para detectar los síntomas prodrómicos de la hepatitis; tales como fatiga, debilidad, malestar general, anorexia, náuseas o vómitos. Si aparecen estos síntomas o si se detectan signos sugestivos de daño hepático, la isoniazida debe interrumpirse rápidamente, ya que se ha notificado que el uso continuado del fármaco en estos casos provoca una forma más grave de daño hepático.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Con el uso de isoniazida se han notificado casos de reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunas de ellas con desenlace fatal (ver sección 4.8.). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen los signos o síntomas de SSJ y NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe advertir al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con su médico. Isoniazida deberá discontinuarse de forma permanente si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Con el uso de isoniazida se ha notificado síndrome cerebeloso (incluyendo ataxia cerebelosa, disdiadococinesia, trastornos del habla, trastornos del equilibrio, nistagmo, dismetría) principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ver sección 4.8). Después de la interrupción del tratamiento con o sin administración de tratamiento correctivo, se observó reversión de los síntomas del síndrome cerebeloso. Por lo tanto, el profesional sanitario debe determinar si es necesaria la interrupción y/o la reducción de la dosis de isoniazida.

Debido a rifampicina:

Alteraciones hepáticas

Rifampicina se administrará a pacientes con la función hepática dañada únicamente bajo supervisión estricta del médico. En estos pacientes la función hepática se debe monitorizar antes de la terapia y luego, cada 2-4 semanas, especialmente las enzimas ALT (Alanina aminotransferasa) y AST (Aspartato aminotransferasa). El tratamiento debe interrumpirse si aparecieran signos de daño hepatocelular.
Se han notificado casos de colestasis de leve a grave con el tratamiento con rifampicina. Se debe indicar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico si experimentan síntomas como picazón, debilidad, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coloración amarillenta de los ojos o la piel u orina oscura. Si se confirma la colestasis, se debe interrumpir el tratamiento con Rifater.

En algunos casos y en los primeros días de tratamiento, puede aparecer una hiperbilirrubinemia resultante de la competencia entre rifampicina y bilirrubina por las rutas excretoras hepáticas a nivel celular. Por ello, un valor aislado que muestre un incremento moderado en el nivel de bilirrubina y/o transaminasas séricas, no suele constituir por sí indicación para interrumpir el tratamiento; la decisión debe tomarse después de repetidas determinaciones, observando la evolución de los valores y la condición clínica general de los pacientes.

Reacciones inmunológicas

Debido a la posibilidad de que ocurran reacciones inmunológicas, incluyendo anafilaxia (ver sección 4.8.), que tienen lugar con la terapia intermitente (menos de 2 ó 3 veces por semana), los pacientes tratados deben controlarse estrechamente. Se debe advertir a los pacientes de la importancia de no interrumpir las pautas de dosificación y de los riesgos del tratamiento intermitente.

Reacciones ampollosas graves

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del 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).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis en pacientes que reciben rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis (ver sección 4.8). La EPI/neumonitis es un trastorno potencialmente fatal. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea acompañada de tos seca) y fiebre para confirmar el diagnóstico de EPI/neumonitis. Si se diagnostica una EPI/neumonitis, el tratamiento con rifampicina debe interrumpirse permanentemente en caso de manifestaciones graves (insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda) e iniciar un tratamiento adecuado según sea necesario.

Debido a pirazinamida:

En pacientes con historial de gota, Rifater debe utilizarse con precaución. Si se presenta hiperuricemia acompañada de un episodio agudo de gota artrítica, debe cambiarse a un tratamiento con un medicamento que no contenga pirazinamida.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con Rifater (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se les debe monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento se debe suspender inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave, como SSJ o NET, con el uso de este tratamiento, no debe reiniciarse en ningún momento.

Debido a rifampicina, isoniazida y pirazinamida, solas o en combinación:

Reacciones cutáneas ampollosas graves

Se han observado durante el tratamiento con fármacos antituberculosos reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, incluso casos mortales, como el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.8.). Es importante destacar que podrían presentarse

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre, linfadenopatía o anomalías biológicas (incluyendo eosinofilia, anomalías hepáticas) incluso cuando no hay evidencia de erupción. Si se presentan tales signos o síntomas, se debe advertir al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con su médico.
Rifater deberá discontinuarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Alteraciones hepáticas

Rifampicina, isoniazida y pirazinamida son medicamentos hepatotóxicos, habiéndose descrito la aparición de casos de hepatitis grave, algunos de ellos con desenlace mortal incluso después de varios meses de tratamiento. Por ello, debe informarse al paciente adecuadamente, advirtiéndole de que en caso de aparición de síntomas tales como fatiga, debilidad, indisposición, anorexia, náuseas o vómitos, acuda inmediatamente a su médico. Si aparecen o se detectan síntomas o signos sugerentes de alteración hepática, se debe interrumpir cuanto antes el tratamiento. Esta asociación está contraindicada en pacientes con afectación hepática, y solo se administrará en aquellos casos excepcionales en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial de fallo hepático agudo.

Precauciones especiales de empleo

A los pacientes tratados para la tuberculosis con rifampicina/isoniazida/pirazinamida, deben realizárseles mediciones basales de los enzimas hepáticos, bilirrubina, creatinina sérica, recuento sanguíneo completo y recuento plaquetario antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez al mes a lo largo del mismo.

Durante el tratamiento los pacientes se deben visitar, como mínimo, una vez al mes y se les debe preguntar específicamente acerca de los síntomas asociados a reacciones adversas. En caso de detectarse alguna anormalidad, se deberán realizar las pruebas que se consideren necesarias.

Sin embargo, debido a que hay una mayor frecuencia de hepatitis asociada con isoniacida entre las personas mayores de 35 años, se debe obtener una medición de la transaminasa al inicio del estudio y al menos una vez al mes durante la terapia en este grupo de edad. Otros factores asociados con un mayor riesgo de hepatitis incluyen la ingesta diaria de alcohol, enfermedad hepática crónica, uso de drogas por vía intravenosa y ser mujer de raza negra o etnia hispana.

Debido a rifampicina:

La rifampicina induce ciertos enzimas hepáticos del citocromo P450, pudiendo potenciar el metabolismo de otros medicamentos (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) y de substratos endógenos como hormonas adrenales, hormonas tiroideas y Vitamina D. Se han notificado casos aislados de exacerbación de porfirina con el uso de rifampicina, como resultado de la inducción de la delta-amino-ácido-levulínico sistetasa.

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

La rifampicina es un inductor bien caracterizado y potente de enzimas y transportadores que metabolizan medicamentos y, por tanto, podría disminuir o aumentar la exposición, seguridad y eficacia concomitante del fármaco (ver sección 4.5). Por tanto, se debera informar a los pacientes sobre la importancia de no tomar otra medicaicón sin consejo médico.La rifampicina puede causar coagulopatía dependiente de vitamina K y sangrado grave (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la aparición de coagulopatía en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes con un especial riesgo de sangrado. La administración suplementaria de vitamina K se debe considerar cuando sea apropiado (deficiencia de vitamina K, hipoprotrombinemia).

Debido a isoniazida:
En pacientes de edad avanzada o desnutridos, el tratamiento con isoniazida puede requerir un aporte de vitamina B6 suplementario.

Debido a pirazinamida:
Rifater debe usarse con precaución en pacientes con historia de gota. Si se produce hiperuricemia acompañada de artritis gotosa aguda, se debe suspender el tratamiento con Rifater y pasar al paciente a un tratamiento que no contenga pirazinamida.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene 105 mg de sacarosa por comprimido recubierto, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Este medicamento contiene 105 mg de sacarosa por dosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

Debido a rifampicina e isoniazida:

- Interacción de la enzima del citocromo P-450:

Se sabe que la rifampicina induce y la isoniazida inhibe ciertos enzimas hepáticos del sistema del citocromo P-450. En general, se desconoce el impacto de los efectos competidores de rifampicina e isoniazida sobre el metabolismo de los fármacos que sufren biotransformación a través de las enzimas hepáticas sobre las que actúan. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se prescribe Rifater con fármacos metabolizados por el citocromo P-450. Cuando se inicie o finalice el tratamiento con Rifater, las dosis de los fármacos metabolizados por estos enzimas pueden requerir ajuste.

Debido a rifampicina:

- Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante de paracetamol con rifampicina puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

La administración concomitante de rifampicina con halotano o isoniazida aumenta el potencial de hepatotoxicidad. Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina y halotano. En los pacientes sometidos a tratamiento con rifampicina e isoniazida se deberá de vigilar estrechamente la función hepática (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante con etravirina, nevirapina o cualquier inhibidor de la proteasa (potenciado o no).
Tampoco se recomienda usar concomitantemente con maraviroc; si está clinicamente justificado se requiere ajuste de dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe evitarse 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-metil-tiotetrazol), ya que puede provocar trastornos graves de la coagulación, que pueden conducir a un desenlace fatal (especialmente con dosis altas).

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. 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.

- Efecto de la rifampicina en otros medicamentos

Inducción de Enzimas Metabolizantes de Medicamentos y Transportadores

La 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 la 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 la rifampicina simultáneamente. Por lo tanto, la 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 (Tabla 1). 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 la rifampicina.

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 la coadministración de la rifampicina en medicamentos y en clases de medicamentos

Medicamento o clase de medicamento	Efecto de la rifampicina sobre los fármacos	Recomendaciones de uso
medicamentos antirretrovirales (p.ej, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz, cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir)	↓ exposición a antirretroviral	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) a zidovudina en un 47% mediante la inducción de la glucuronidación de zidovudina y las vías del metabolismo de la aminación. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) a saquinavir 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		posiblemente vías de P-gp. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) a efavirenz en un 60% principalmente a través de la inducción de la vía de 8-hidroxilación mediada por efavirenz CYP2B6 (ver sección 4.3). Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición a cabotegravir (AUC) en un 59%, muy probablemente mediante la inducción de UGTs. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición a fostemsavir (AUC) en un 82%, muy probablemente mediante la inducción de CYP3A4. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición a lenacapavir (AUC) en un 84%, muy probablemente mediante la inducción de CYP3A4, UGT1A1 y P-gp.
medicamentos antivirales contra la hepatitis C (p.ej, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, velpatasvir, voxilaprevir)	↓ exposición a medicamentos antivirales contra la hepatitis C	Los antivirales contra la hepatitis C son eliminados por varias enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores que son susceptibles a la inducción por dosis múltiples de rifampicina. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de daclatasvir 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 simultáneo del tratamiento de los medicamentos antivirales contra la hepatitis C y la rifampicina.
anticonceptivos hormonales sistémicos incluyendo estrógenos y progestágenos	↓ exposición a anticonceptivos	Rifampicina reduce la exposición sistémica a los anticonceptivos orales. Se debe avisar a las pacientes en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		tratamiento con anticonceptivos hormonales sistémicos para que sustituyan estos fármacos por un método no hormonal de anticoncepción durante el tratamiento con rifampicina.
enalapril	↓ exposición al metabolito activo de enalapril	Se deben hacer ajustes de la dosis si así lo indica la condición clínica del paciente.
anticonvulsivantes (p.ej. fenitoína)	↓ exposición a fenitoína	La fenitoína se metaboliza principalmente por CYP2C9 / 2C19. Rifampicina 450 mg diaria duplicó el aclaramiento de la fenitoína y redujo la semivida en aproximadamente un 50%.
antiarrítmicos (p.ej, disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida)	↓ exposición a medicamentos antiarritmicos	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de mexiltina en un 41%, de quinidina en aproximadamente un 80%, de propafenona en un 87% y de tocainida en un 25%.
antiestrógenos (p. ej, tamoxifeno, toremifeno)	↓ exposición a tamoxifeno y toremifeno	El tamoxifeno y el toremifeno son predominantemente sustratos de CYP3A4. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición sistémica (AUC) del tamoxifeno en un 86% y de toremifeno en un 87%.
antipsicóticos (p.ej, haloperidol)	↓ exposición a haloperidol	La administración concomitante de rifampicina a pacientes esquizofrénicos que recibían haloperidol disminuyó las concentraciones mínimas de haloperidol hasta en un 70%.
anticoagulantes orales (p.ej, warfarina)	↓ exposición a warfarina	S-Warfarina es un sustrato de índice clínico para CYP2C9. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de S-warfarina en un 74%.
antifúngicos (p.ej, fluconazol, itraconazol, ketoconazol) Caspofungina	↓ exposición a antifúngicos	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) al fluconazol en aproximadamente un 23%, al itraconazol en un 88% y al ketoconazol en aproximadamente un 80%. Tras dos semanas de administración repetida de rifampicina, los niveles mínimos de caspofungina fueron un 30 % más bajos que en los sujetos adultos que recibieron caspofungina sola.
barbitúricos	↓ exposición a barbitúricos	Se ha demostrado que la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		rifampicina aumenta el aclaramiento metabólico del hexobarbital de 2 a 3 veces en voluntarios y pacientes sanos, y para disminuir significativamente la semivida de hexobarbital
beta-bloqueantes	↓ exposición a beta-bloqueantes	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) del metoprolol en un 33% y aumentó el aclaramiento del propranolol en un 169%.
benzodiazepinas (p.ej, diazepam)	↓ exposición a diazepan	Rifampicina 600 y 1200 mg diaria aumentaron el aclaramiento de diazepam en un 60% y 98%, respectivamente.
fármacos relacionados con benzodiazepinas (p.ej, zopiclona, zolpidem)	↓ exposición a zopiclona, zolpidem	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de zolpiclona en un 82% y de zolpidem en un 27%.
bloqueantes de los canales del calcio (p.ej, diltiazem, nifedipino verapamilo)	↓ exposición a bloqueantes de los canales del calcio	Los bloqueadores de los canales de calcio son principalmente sustratos de CYP3A4. La rifampicina 1200 mg administrada como una dosis oral única 8 h antes de la administración de una dosis oral única de nifedipina 10 mg redujo la exposición (AUC) a la nifedipina en un 64%. La rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) del verapamilo en un 93%.
cloranfenicol	↓ exposición a cloranfenicol	En dos niños tratados concomitantemente con cloranfenicol intravenoso y rifampicina, el pico de las concentraciones séricas de cloranfenicol se redujero en un 85,5% en un paciente y en un 63,8% en el otro
claritromicina	↓ exposición a claritromicina	Rifampicina 600 mg diaria redujo notablemente las concentraciones plasmáticas de claritromicina y aumentó las concentraciones de metabolitos de claritromicina.
corticoides	↓ exposición a corticoides	En la literatura aparecen numerosos casos que describen una disminución en el efecto de los glucocorticoides cuando se receta rifampicina al mismo tiempo. La literatura contiene informes de crisis suprarrenales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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 AUC de prednisolona se redujo en un 48% a 66% y el aclaramiento aumentó en un 45% a 91%.
glucósidos cardiacos	↓ exposición a glucósidos cardiacos	La digoxina es un sustrato de índice clínico para la actividad de la P-gp. Rifampicina 600 mg diaria 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 AUC después de la digoxina oral. Se han publicado varios informes sobre la interacción de la digitoxina y la rifampicina. Se observaron niveles disminuidos de digitoxina sérica durante el tratamiento antituberculosis con rifampicina-isoniazida-etambutol o con rifampicina sola; Los niveles de digitoxina sérica disminuyeron en un 53% y 54% respectivamente.
clofibrato	↓ exposición a clofibrato	Rifampicina 600 mg diaria redujo significativamente las concentraciones plasmáticas en estado estacionario del metabolito circulante principal del clofibrato, el ácido clorofenoxiisobutírico (CPIB), de 50 µg/ml a 33 µg/ml. Aunque la semivida en plasma de CPIB de sujetos individuales disminuyó durante el tratamiento con rifampicina, el cambio no fue significativo.
dapsona	↓ exposición a dapsona ↑ exposición al metabolito de hidroxilamina, responsable de efectos adversos que incluyen metahemoglobinemia, anemia hemolítica, agranulocitosis y hemólisis.	Puede ser necesario ajustar la dosis de dapsona y hacer necesario el control de los eventos adversos hematológicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

doxiciclina	↓ exposición a doxiciclina	En un grupo de pacientes hospitalizados, la rifampicina (10 mg/kg al día) redujo la exposición (AUC) de la doxiciclina en aproximadamente un 50%.
fluorquinolonas	↓ exposición a fluorquinolonas	Rifampicina 900 mg diaria redujo modestamente la AUC de la perfloxacina en aproximadamente un 35%. Se ha demostrado que la rifampicina 450 mg a 600 mg al día reduce la exposición (AUC) del moxifloxacino en aproximadamente un 30%.
agentes hipoglucemiantes (sulfonilureas)	↓ exposición a sulfonilureas	Las sulfonilureas son principalmente sustratos de CYP2C9. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de gliburida en un 39% y la de glipizida en un 22%, y redujo la semivida de ambos fármacos. Es probable que el efecto hipoglucemiante de gliburida se reduzca durante el tratamiento concomitante con rifampina.
inmunosupresores (p.ej, ciclosporina, tacrolimus)	↓ exposición a ciclosporina, tacrolimus	Ciclosporina y 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 administración conjunta de 600 mg de rifampicina redujo la exposición a la ciclosporina (AUC) aproximadamente en un 60%. En 6 voluntarios sanos, la biodisponibilidad oral de tacrolimus se redujo en un 51% con la administración conjunta de 600 mg de rifampicina por inducción de CYP3A4 y P-gp.
irinotecan	↓ exposición al metabolito activo irinotecan	El irinotecan se metaboliza ampliamente por varios sistemas enzimáticos, incluidas carboxil esterasas, UGT y CYP3A4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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 (AUC) a irinotecán, la exposición (AUC) al metabolito activo de irinotecán disminuyó en un 20% y su metabolito glucurónido disminuyó en un 58.8%, posiblemente a través de la inducción de CYP3A4.
levotiroxina	↓ exposición a levotiroxina	Se administraron 600 mg 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.
losartan	↓ exposición a losartan	Losartan es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4 a un metabolito activo, E3174, que tiene una mayor actividad antihipertensiva que el compuesto original. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de losartan en un 35% y E3174 en un 40%. El aclaramiento oral de losartán se incrementó en un 44%. Los valores de semivida de ambos compuestos disminuyeron en un 50%.
analgésicos narcoticos	↓ exposición a analgésicos narcoticos	Se han revisado varios estudios e informes de casos entre rifampina y ambos analgésicos opioides. Rifampicina 600 mg diaria disminuyó el AUC medio para oxicodona parenteral y oral en un 53% y 86%, respectivamente, mientras que la biodisponibilidad media de la oxicodona oral disminuyó en un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		70%. Rifampicina 600 mg diaria redujo la C_{max} de morfina en un 41% y el AUC en un 28%. Las concentraciones plasmáticas de la morfina pueden verse reducidas por la rifampicina. Se debe controlar el efecto analgésico de la morfina y ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.
metadona	↓ exposición a metadona	La metadona se metaboliza principalmente por CYP2B6 y CYP3A4. Rifampina 600 mg diaria redujo la biodisponibilidad oral de la metadona del 70% al 50%.
praziquantel	↓ exposición a praziquantel	El praziquantel es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP. Rifampicina 600 mg diaria 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 (AUC) a praziquantel se redujo en un 85%. En el mismo estudio, la rifampicina redujo las concentraciones de praziquantel a dosis múltiples por debajo de niveles detectables en 5 de 10 sujetos; de los 5 sujetos con concentraciones detectables, la exposición a praziquantel se redujo en un 80%.
quinina	↓ exposición a quinina	La quinina se metaboliza principalmente por CYP3A4. Rifampicina 600 mg diaria aumentó el aclaramiento de quinina en 6,9 veces y redujo la exposición (AUC) a la quinina y la semivida.
antagonistas selectivos de receptores de serotonina (5-HT3) (p.ej, ondansetrón)	↓ exposición a ondansetrón	Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas CYP.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) del ondansetrón administrado por vía oral en un 65% en comparación con placebo y la semivida de eliminación (t1 / 2) en un 38%. La biodisponibilidad oral de ondansetrón se redujo de 60% a 40%.
estatinas metabolizadas por el citocromo CYP3A4 (p. ej, simvastatina)	↓ exposición a simvastatina	La simvastatina es un sustrato de índice clínico de CYP3A4. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de la simvastatina en un 87% en comparación con placebo. Debido a que la semivida de eliminación de la simvastatina no se vio afectada 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. Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición a telitromicina (AUC) en un 86%.
teofilina	↓ exposición a teofilina	La teofilina es un inhibidor del índice clínico de CYP1A2. La rifampicina 600 mg al día aumentó el aclaramiento de teofilina en un 40%, redujo la exposición a teofilina (ABC) en un 27% y redujo la semivida de eliminación en un 30%.
tiazolidindionas (p. ej, rosiglitazona)	↓ exposición a rosiglitazona	La rosiglitazona se metaboliza principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP2C9. La rifampicina 600 mg al día incrementó 3 veces el aclaramiento oral aparente de rosiglitazona, redujo la exposición a rosiglitazona (AUC) en un 65% y redujo la semivida de eliminación de 3,9 a 1,5 h.
antidepresivos tricíclicos (p.ej, nortriptilina)	↓ exposición a nortriptilina	Rifampicina 600 mg diaria como parte de un régimen de tratamiento para la tuberculosis que incluía isoniazida 300 mg diaria, pirazinamida 500 mg 3 veces al día y 25 mg de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		piridoxina se asociaron con dosis de nortriptilina más altas de lo esperado para obtener el nivel terapéutico de fármaco. Después de la interrupción de la rifampicina, el paciente se adormeció y los niveles séricos de nortriptilina aumentaron precipitadamente (3 veces) dentro del rango toxicidad.
Clopidogrel	↑exposición activa a metabolitos	La rifampicina induce fuertemente al CYP2C19, dando lugar a un mayor nivel de metabolito activo de clopidogrel y la inhibición de plaquetas, lo que en particular podría potenciar el riesgo de sangrado. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel y rifampicina.
Mifepristona	↓ exposición a mifepristona	Se demostró que la rifampicina disminuye el AUC de la mifepristona en 6,3 veces y sus metabolitos 22-hidroxi mifepristona y Ndemetil mifepristona en 20 y 5,9 veces, respectivamente. Por tanto, se puede esperar una eficacia menor cuando la mifepristona se administra concomitantemente con rifampicina. Si es necesario el uso concomitante, se debe aumentar la dosis de mifepristona.
Lurasidona	↓ exposición a lurasidona	Se demostró que la rifampicina 600 mg reduce notablemente la exposición de lurasidona comparada con el uso de lurasidona sola. No se debe administrar lurasidona concomitantemente con rifampicina (ver sección 4.3).

↓ : disminución; ↑: aumento

- Efectos de otros medicamentos sobre rifampicina

La administración simultánea de antiácidos puede reducir la absorción de rifampicina Las dosis diarias de Rifater se deben administrar al menos 1 hora antes de la ingestión de antiácidos.

- Otras interacciones con rifampicina

Se observa disminución de la concentración de atovacuona e incremento de la concentración de rifampicina, cuando los dos fármacos se toman conjuntamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Interferencias con pruebas analíticas:

Los niveles terapéuticos de rifampicina inhiben los ensayos microbiológicos estándares para el folato sérico y la vitamina B_{12}. Por tanto, se deben utilizar otros métodos de ensayo alternativos.
También se ha observado una elevación transitoria de la bilirrubina sérica, (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).
La rifampicina puede perjudicar la excreción biliar de los métodos de contraste utilizados para la visualización de la vesícula biliar, debido a la competencia por la excreción biliar. Por lo tanto, estas pruebas deben realizarse por la mañana, antes de la toma de la dosis de rifampicina.

En los pacientes tratados con rifampicina se han notificado casos de reactividad cruzada y falsos positivos en los análisis de orina para opiáceos, cuando se utiliza el método ICMS (Interacción Cinética de Micropartículas en Solución). Para estas determinaciones deberán emplearse técnicas de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas.

Debido a isoniazida:
La isoniazida inhibe el metabolismo de carbamacepina y fenitoína, por lo que se deberá ajustar la dosis de estos medicamentos.

- Otras interacciones:

El ácido para-aminosalicílico puede incrementar las concentraciones plasmáticas y la vida media de eliminación de la isoniazida por competir con enzimas acetilantes.

Debido a Rifater: Si se administra Rifater de forma concomitante con una combinación de saquinavir/ritonavir, aumenta el potencial de hepatotoxicidad. Por ello, el uso concomitante de Rifater con saquinavir/ritonavir está contraindicado (Ver Sección 4.3).

Interacción con los alimentos

La ingesta de alimentos puede reducir la absorción de isoniazida. Por tanto, la dosis diaria de Rifater debe administrarse con el estómago vacío y por lo menos una hora antes de la ingesta de alimentos.

Debido a actividad inhibidora de la monoamino-oxidasa que posee la isoniazida, puede producirse una interacción con los alimentos que contengan tiramina (queso, vino tinto). Puesto que también se puede inhibir la diamino-oxidasa, se produce una respuesta exagerada (p. ej.: cefalea, sudoración, palpitaciones, enrojecimiento, hipotensión) ante ciertos alimentos que contengan histamina (p. ej.: atún u otros pescados tropicales). Los pacientes que reciben tratamiento con Rifater deben evitar los alimentos que contengan tiramina e histamina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de rifampicina/isoniazida/pirazinamida en mujeres embarazadas. Por tanto, su uso está contraindicado en mujeres embarazadas o en mujeres que pudieran estarlo.

Embarazo
Rifampicina:
Se ha demostrado que la rifampicina es teratogénica en roedores, cuando se administra en grandes dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La rifampicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en el cordón umbilical. Se desconoce su efecto sobre el feto, sola o en combinación con otros fármacos antituberculosos.

Cuando se administra durante las últimas semanas del embarazo, la rifampicina puede producir hemorragias post-natales en la madre y en el niño, para los que estaría indicado el tratamiento con vitamina K.

Isoniazida:
Tanto en ratas como en conejos la isoniazida puede ejercer un efecto embriocárdico cuando se administra por vía oral durante la gestación, a pesar de que no se han encontrado anomalías congénitas relacionadas con su ingesta en algunos estudios de reproducción en diferentes especies animales (ratones, ratas, conejos).

Lactancia
La asociación rifampicina/isoniazida/pirazinamida pasa a la leche materna. Por tanto, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento.

Fertilidad
No se conocen datos en humanos sobre la capacidad a largo plazo de rifampicina/isoniazida/pirazinamida para alterar la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La rifampicina puede producir determinadas reacciones adversas que pueden interferir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. En caso de experimentar estas reacciones adversas (dificultad para respirar, náuseas, vómitos, debilidad muscular), no se debe conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Debida a Rifater:
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 el 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)*.

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

Debidas a rifampicina:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones e infestaciones
Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, gripe.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Trombocitopenia con o sin púrpura, normalmente asociado con tratamientos intermitentes, pero es reversible si el fármaco se suspende en cuanto aparece la púrpura.
Poco frecuentes: Leucopenia.
Frecuencia no conocida: Coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, agranulocitosis, anemia hemolítica, trastornos de coagulación dependientes de vitamina K.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos
Frecuencia no conocida: Insuficiencia adrenal en pacientes con la función adrenal alterada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: Disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia no conocida: Trastorno psicótico.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Cefalea, mareos.
Frecuencia no conocida: Hemorragia cerebral y muerte, 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 de las lágrimas.

Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: Shock, rubefacción, vasculitis, sangrado.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Frecuencia no conocida: Disnea, sibilancias, cambio de color del esputo, enfermedad pulmonar intersticial (incluída neumonitis).

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas, vómitos.
Poco frecuentes: Diarrea.
Frecuencia no conocida: Trastorno gastrointestinal, molestias abdominales, cambio de color de los dientes (que puede ser permanente).

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de reacción a fármaco con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), reacciones cutáneas, prurito, erupción pruriginosa, 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 renal agudo debido a necrosis tubular renal o a nefritis tubulointersticial, cromaturia.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
Frecuencia no conocida: Hemorragia postparto, hemorragia materno-fetal.

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Pirexia, escalofríos.
Frecuencia no conocida: Edema.

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

Debidas a isoniazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raros: Anemia.
Muy raros: Trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: Reacciones anafilácticas.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: Ginecomastia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Muy raras: Pelagra.

Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuentes: Convulsiones (ver sección 4.9), encefalopatía tóxica, neuritis óptica, atrofia del nervio óptico, alteración de la memoria y psicosis tóxica.
Muy raros: Polineuritis presentada en forma de parestesia, debilidad muscular y pérdida de los reflejos osteotendinosos. La incidencia es mayor en los "acetiladores lentos".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida: síndrome cerebeloso que incluye ataxia cerebelosa, disdiadococinesia, trastornos del equilibrio, nistagmo, trastornos del habla, dismetría (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: Vasculitis.

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Nauseas, vómitos, dolor epigástrico.
Frecuencia no conocida: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Hepatitis grave y a veces mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).
Muy raras: Rash, acné, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (ver sección 4.4), pénfigo.
Frecuencia no conocida: Alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy raras: Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy raras: Fiebre.

Debidas a pirazinamida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy raros: Anemia sideroblástica, trombocitopenia con o sin púrpura.

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Muy raros: Gota activa (debido a que la pirazinamida reduce la excreción de urato), anorexia.

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Náuseas, vómitos y agravación de úlcera péptica si la hubiera.

Trastornos hepatobiliares
Muy raros: Hepatitis (ver sección 4.4). La reacción hepática es la más común de las reacciones adversas, pudiéndose producir desde una anormalidad sin síntomas de la función de las células del hígado (detectada solo a través de controles de la función del hígado) hasta un síndrome leve de fiebre, malestar e hígado blando, hasta reacciones más serias como ictericia clínica (coloración amarilla de la piel y/o la conjuntiva del ojo) y en casos aislados atrofia aguda del hígado y muerte.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raros: Síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Urticaria, prurito, eritema y rash. Se han notificado casos de angioedema.
Frecuencia no conocida: Reacción de fotosensibilidad. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy raros: Artralgia.

Trastornos renales y urinarios
Muy raros: Disuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy raras: Fiebre y malestar.

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

Experiencia en humanos
La información de que se dispone acerca de sobredosis por la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida es limitada.

Rifampicina
La sobredosificación por rifampicina puede producir los siguientes signos y síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, cefalea y somnolencia al poco de la ingestión aguda de producto; pérdida del conocimiento en caso de enfermedad hepática severa; incrementos transitorios de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina; coloración marrón-rojiza o anaranjada de la piel, orina, sudor, saliva, lágrimas y heces siendo su intensidad proporcional a la cantidad ingerida; edema facial o periorbital en pacientes pediátricos. En algunos casos se observó hipotensión, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsiones y paro cardíaco.

No se ha establecido la mínima dosis aguda, letal o tóxica. Sin embargo, se han citado sobredosis agudas no fatales en adultos con dosis oscilando desde 9 a 12g de rifampicina. Se han citado sobredosis agudas fatales en adultos con dosis oscilando desde 14 a 60 g. Algunos de los casos fatales y no fatales estuvieron relacionados con la ingesta de alcohol o un historial de abuso de alcohol. Con dosis de 100 mg/kg se han citado sobredosis no fatales en niños de edades comprendidas entre 1 y 4 años.

Isoniazida
La sobredosificación por isoniazida produce signos y síntomas desde los 30 minutos a las 3 horas desde su ingesta. Entre las manifestaciones más tempranas, se encuentran las náuseas, vómitos, vértigo, dificultad de palabra, visión borrosa y alucinaciones visuales (incluyendo colores brillantes y diseños extraños). Con una sobredosificación más marcada, se observa disnea y depresión del SNC con rápida progresión del estupor al coma profundo, con convulsiones graves intratables. Los hallazgos de laboratorio típicos son los siguientes: acidosis metabólica severa, acetonuria e hiperglicemia.

Pirazinamida
La información relativa a la sobredosis por pirazinamida es muy limitada. Puede producir toxicidad hepática e hiperuricemia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento

En caso de sobredosis con rifampicina/isoniazida/pirazinamida se procederá a lavado gástrico lo antes posible. Tras la evacuación del contenido gástrico, se instilará una mezcla de carbón activado en el estómago, lo que puede ayudar a absorber cualquier resto de fármaco del tracto gastrointestinal. Puede requerirse medicación antiemética para controlar las náuseas y los vómitos severos.

Se tomarán medidas intensivas de apoyo, incluyendo ventilación de las vías respiratorias y tratamiento individual de los síntomas que se presenten.

En los casos en los que exista sospecha de sobredosis aguda por isoniazida, incluso en los pacientes asintomáticos, se procederá a la administración intravenosa de piridoxina (vitamina B6). En los pacientes con convulsiones no controladas por piridoxina (vitamina B6), se deberá administrar una terapia anticonvulsiva. Para controlar la acidosis metabólica se deberá administrar bicarbonato sódico. Se recomienda la hemodiálisis para los casos refractarios; si no es posible, se puede realizar una diálisis peritoneal con diuresis forzada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinación de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AM05.

Actividad antibacteriana: La rifampicina, la isoniazida y la pirazinamida son, todos ellos, fármacos con actividad antibacteriana sobre micobacterias y, en particular, sobre Mycobacterium tuberculosis. La rifampicina y la isoniazida son particularmente activas frente a microorganismos de rápido crecimiento extracelular. La pirazinamida es activa frente a microorganismos intracelulares, mayoritariamente en el ambiente de pH ácido de los macrófagos. La rifampicina y la isoniazida tienen una marcada actividad bactericida intracelular. La rifampicina posee actividad frente a M. tuberculosis, de crecimiento lento e intermitente. Por tanto, los tres agentes (rifampicina, isoniazida y pirazinamida) ejercen la actividad frente a poblaciones de M. tuberculosis, en diferentes fases de su desarrollo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de farmacocinética en voluntarios sanos han demostrado que los tres fármacos administrados en asociación (Rifater) conservan la amplia biodisponibilidad demostrada en la administración individual de cada principio activo.

Rifampicina:
La rifampicina se absorbe rápidamente en el intestino. La absorción de la rifampicina se reduce cuando el fármaco se ingiere con alimento. La máxima concentración hemática, del orden de 10 mcg/ml, se alcanza después de 2-4 horas de la administración, con el estómago vacío, de una dosis de 10 mg/kg. En sujetos normales la semivida biológica de la rifampicina en el plasma es de cerca de 3 horas después de una dosis de 600mg y aumenta a 5,1 horas después de una dosis de 900mg. En administraciones repetidas, la semivida se reduce y se alcanzan valores medios de 2-3 horas, aproximadamente. Con una dosis diaria de hasta 600 mg/día, la vida media no difiere en los pacientes con insuficiencia renal y, consecuentemente, no se requiere un ajuste de la dosificación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras ser absorbida, la rifampicina se elimina rápidamente a través de la bilis y entra en el círculo enterohepático. Durante este proceso, la rifampicina experimenta una progresiva desacetilación, de forma que casi todo el fármaco presente en la bilis, asume esta forma en el transcurso de 6 horas.
Este metabolito conserva, de hecho, una actividad antibacteriana completa. La reabsorción intestinal viene reducida por la desacetilación y cuando se facilita la eliminación. Por orina se elimina hasta el 30% de la dosis y, cerca de la mitad de este porcentaje, se elimina de forma inalterada. La rifampicina se redistribuye rápidamente en el organismo. Se halla presente en concentración eficaz en muchos órganos y fluidos corporales, incluso en el líquido cerebroespinal. La rifampicina se une a las proteínas plasmáticas en un 80%. La mayor parte de la fracción liberada no está ionizada y, por tanto, difunde libremente a través de los tejidos.

Isoniazida:
La isoniazida tras la administración oral alcanza, entre 1-2 horas, el máximo valor hemático, que se reduce al 50% o menos a las 6 horas. La ingesta de isoniazida con alimentos reduce su absorción. Difunde rápidamente en los fluidos orgánicos (líquidos cerebroespinal, pleural, ascítico), tejidos, órganos y productos de excreción (saliva, sudor, esputo, heces). Atraviesa la barrera placentaria y pasa a leche materna permaneciendo a concentraciones similares a las plasmáticas. El 50-70% de la dosis administrada se elimina por la orina durante las 24 horas.

La isoniazida se metaboliza, principalmente, a través de la acetilación y la deshidrazinación. La tasa de acetilación viene determinada genéticamente. Aproximadamente, el 50% de la población negra y los europeos son "inactivadores lentos", mientras que la mayoría de asiáticos son "acetiladores rápidos".

Pirazinamida:
La pirazinamida se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal y se distribuye rápidamente en el organismo, alcanzando un nivel plasmático máximo a las 2 horas. Se hidroliza a ácido pirazinoico y se metaboliza a ácido 5-hidroxipirazinoico. La filtración glomerular es la principal vía de excreción. Posee actividad bactericida en ambiente de pH ácido.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Rifampicina:
Toxicidad aguda: por vía oral la DL50 (mg/kg) es 858-885 en el ratón, 1668-1720 en la rata y 1500-2120 en el conejo.
Toxicidad crónica: es bien tolerada en tratamientos orales repetidos durante 6 meses en la rata (50, 100 y 200 mg/kg/día), en el perro (25 mg/kg/día) y en el mono (15, 45, 75 y 105 mg/kg/día), durante 18 meses en la rata (25, 75, 150 mg/kg/día) y durante 24 meses en el mono (25, 75, 150 mg/kg/día).
Toxicidad fetal: ausente en la rata y en el conejo a dosis de 50, 100 mg/kg/día.
La rifampicina no ejerce efectos mutagénicos "in vitro".

Isoniazida:
Toxicidad aguda: por vía oral la DL50 (mg/kg) es 133-190 en el ratón y 1435 en la rata.
Toxicidad subaguda y crónica: la tolerancia a la administración de dosis repetidas ha sido buena en las siguientes condiciones experimentales: 40-160 mg/kg/día p.o. durante 21 días y 174 mg/kg p.o. durante 30 días en la rata; 10 mg/kg/día p.o. durante 16 semanas y 5 mg/kg/día i.v. durante 13 semanas en el perro (dosis de 20 mg/kg/día pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales y nutricionales). En el mono, han

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

resultado bien toleradas dosis orales de 5 mg/kg/día, durante 7 meses consecutivos. Toxicidad fetal: no provoca efectos teratógenos en el conejo ni efectos sobre la reproducción en la rata.

Pirazinamida:
Toxicidad aguda: por vía oral, la DL50 (mg/kg) es 2750 y 3800 en el ratón y la rata, respectivamente.
Toxicidad subaguda y crónica: ha resultado bien tolerada a dosis orales repetidas de 0,31-0,62 g/kg/día durante 90 días en la rata (dosis superiores influenciaron negativamente el crecimiento), de 30, 60, 150 y 250 mg/kg/día durante 3 meses en el conejo, de 0,25-0,50 mg/kg/día durante 90 días en el perro (se han evidenciado fenómenos tóxicos en el hígado, con dosis superiores a 0,75 g/kg, mantenidas durante 2-3 meses). "In vitro" los efectos mutagénicos se observaron con dosis muy elevadas y del orden de 120 mcg/ml. La pirazinamida se muestra carente de propiedades carcinogénicas en la rata y en el perro.

Carcinogénesis

Rifampicina:
No existen datos en humanos acerca del potencial carcinogenético a largo plazo. Se han citado en humanos algunos casos de crecimiento acelerado de carcinoma pulmonar, pero no se ha podido establecer una relación causal con el fármaco. Se ha observado un incremento en la incidencia de hepatomas en ratones hembra (de una cepa de la que se sabe es particularmente susceptible del desarrollo espontáneo de hepatomas) cuando la rifampicina se administra en dosis de 2 a 10 veces la dosis media diaria en humanos durante 60 semanas, seguido de un período de observación de 46 semanas. No se encontró, bajo condiciones experimentales similares, evidencia de carcinogenicidad en ratones macho de la misma cepa, ratones de distintas cepas, o ratas.
Se sabe que la rifampicina posee potencial inmunosupresor en conejos, ratones, ratas, cobayas, linfocitos humanos in vitro y en humanos. También se ha observado con rifampicina actividad antitumoral in vitro.

Isoniazida:
La isoniazida induce tumores pulmonares en cepas de ratón.

Pirazinamida:
La pirazinamida no resultó carcinogénica en ratas ni en ratones macho, no siendo posible extraer conclusiones para los ratones hembra a causa del número insuficiente de supervivientes del grupo control.

Mutagenicidad

No existen datos en humanos acerca del potencial mutagénico a largo plazo de rifampicina/isoniazida/pirazinamida. No hubo evidencia de mutagenicidad de rifampicina en bacterias, Drosophila melanogaster, o ratones. Cuando los cultivos celulares de sangre se trataron con rifampicina se observó un incremento en la rotura de cromátidas. Se observó una frecuencia incrementada de aberraciones cromosómicas "in vitro" en los linfocitos obtenidos de pacientes tratados con combinaciones de rifampicina, isoniazida y pirazinamida y combinaciones de estreptomicina, rifampicina, isoniazida y pirazinamida.

Pirazinamida: La pirazinamida no fue mutagénica en el test de Ames.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo: Carmelosa sódica, povidona (K-30), laurilsulfato de sodio, estearato de calcio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Recubrimiento: Sacarosa, goma arábiga, povidona (K-30), talco, carbonato magnésico, caolín, sílice coloidal, hidróxido de aluminio, óxido de hierro, dióxido de titanio (E-171).
Ceras para el abrillantado: carnauba, colofonia, parafina dura, cera blanca de abeja.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PVDC, Aluminio PVDC.
Envase con 100 comprimido recubiertos.

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 legal.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.299

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

11 abril de 1989 / 01 abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios