FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rimstar comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida y 275 mg de etambutol hidrocloruro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimido recubierto con película marrón, ovalado y biconvexo, liso por ambos lados.
Dimensiones:
- Longitud (22,2 ± 0,5 mm) 21,7-22,7 mm.
- Anchura (9,6 ± 0,3 mm) 9,3-9,9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento inicial de la tuberculosis conforme a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se deben tener en cuenta otras recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de medicamentos antituberculosos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Rimstar se debe administrar bajo la supervisión de un especialista en el tratamiento de la tuberculosis.

La dosis y las pautas posológicas recomendadas para Rimstar se basan en las recomendaciones de la OMS:

- Comprimidos de combinación a dosis fija para el tratamiento de la tuberculosis; WHO/CDS/CPC/TB/99.267, 1999.
- Justificación de la recomendación de los comprimidos de combinación a dosis fija para el tratamiento de la tuberculosis; Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2001, 79: 61-68.
- Consulta informal de la Asociación de Dosis Fija de 4 fármacos, Ginebra 2001.
- Directrices de tratamiento de la tuberculosis, 4.ª Ed. WHO/HTM/TB/2009.420.

Estas dosis y pautas posológicas pueden diferir de otras recomendaciones oficiales sobre el uso de medicamentos antituberculosos.

Rimstar es un medicamento de combinación fija destinado al uso en la fase intensiva inicial del tratamiento antituberculoso. Rimstar se debe administrar de forma diaria durante toda la fase de tratamiento inicial de dos meses. Cuando esté indicado, se pueden añadir otros medicamentos antituberculosos como la estreptomicina en la fase inicial del tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Rimstar es un medicamento de combinación fija que solo se debe usar cuando la proporción fija de rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol hidrocloruro 275 mg permita el tratamiento de un paciente individual en línea con la práctica y las recomendaciones oficiales.

Tabla 1: Medicamentos antituberculosos esenciales recomendados por la OMS

Medicamento esencial	**Abreviatura**	**Posología recomendada (intervalo de dosis), mg/kg Diariamente**
Isoniazida	H	5 (4-6)
Rifampicina	R	10 (8-12)
Pirazinamida	Z	25 (20-30)
Estreptomicina	S	15 (12-18)
Etambutol	E	15 (15-20)

Forma de administración

Los comprimidos de Rimstar se administran por vía oral. Los comprimidos se deben administrar en una única dosis (el número de comprimidos depende del peso corporal del paciente, ver tabla 2), en ayunas y al menos una hora antes de comer.

Tabla 2: Número de comprimidos recomendado por la OMS con asociaciones en dosis fijas de medicamentos antituberculosos en adultos

			Duración	**Peso corporal del paciente (en kg)**			
				30-39	**40-54**	**55-70**	**>70**
		Fase inicial – diariamente					
bien	**Rimstar**	HRZE (75mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg)	2 meses	2	3	4	5
o bien (1)	**Rimcure**	HRZ (75 mg + 150 mg + 400 mg)[1]	2 meses	2	3	4	5
o bien (2)	**Rimstar + S**	HRZE (75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg)	2 meses	2	3	4	5
		+ S (vial de 1 g) [2]		0,5	0,75	1	1
	y (posteriormente) **Rimstar**	HRZE (75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg) [2]	1 mes	2	3	4	5
		Fase de continuación – cada día					
bien	**Rimactazid**	HR (75 mg + 150 mg)	4 meses	2	3	4	5
o bien	**Medicamentos por separado**	HE (150 mg + 400 mg)	6 meses	1,5	2	3	3

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

o bien ([2])	**Rimactazid + E**	HR (75 mg + 150 mg)	5 meses	2	3	4	5
		+ E (400 mg) [2]		1,5	2	3	3

[1] *En pacientes con tuberculosis pulmonar no cavitaria, con frotis de esputo negativo y con seronegatividad confirmada, pacientes con infección confirmada por bacilos completamente farmacosensibles y niños pequeños con tuberculosis primaria.*

[2] *En pacientes con tuberculosis pulmonar con frotis de esputo positivo previamente tratados: recaída, tratamiento después de la interrupción, fracaso terapéutico, conforme a la categoría II de las recomendaciones de la OMS.*

En casos de tuberculosis crónica y multirresistente (aún con frotis de esputo positivo después de retratamiento supervisado), se sugieren pautas normalizadas o individualizadas diseñadas especialmente para esta categoría de pacientes (categoría IV de las recomendaciones de la OMS).

Uso en pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg:
Rimstar no es una dosis farmacéutica adecuada para el tratamiento de pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Rimstar no es una dosis farmacéutica adecuada para el tratamiento de niños con un peso corporal inferior a 30 kg. Rimstar no se recomienda en niños menores de 8 años debido al riesgo de aspiración y posibles dificultades en la evaluación de cambios en la agudeza visual (ver sección 4.4).

Edad avanzada
No se requiere una pauta posológica especial, pero se debe tener en cuenta una insuficiencia renal y/o hepática concurrente. Puede ser útil un aporte complementario de piridoxina (vitamina B6).

Insuficiencia hepática
Rimstar se debe utilizar con precaución y bajo estricta supervisión médica en casos de deterioro de la función hepática (ver sección 4.4). Rimstar está contraindicado en pacientes con antecedentes de hepatitis inducida por medicamentos y con hepatopatías agudas (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal
Rimstar se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, ver sección 4.4). Rimstar está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ver sección 4.3).

<u>Interrupción temporal del tratamiento</u>
Si se interrumpe la fase intensiva inicial del tratamiento con Rimstar por cualquier motivo, incluida la falta de cumplimiento terapéutico, está contraindicada la reanudación del tratamiento usando un producto de combinación fija de medicamentos como Rimstar.
Rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol se deben administrar por separado para reanudar el tratamiento, porque rifampicina se debe reintroducir con una dosis inferior. Se deben consultar las recomendaciones oficiales sobre la correcta reanudación del tratamiento con medicamentos antituberculosos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a rifamicinas, isoniazida, pirazinamida, etambutol hidrocloruro y/o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hepatitis inducida por medicamentos y hepatopatías agudas independientemente de su origen.
- Porfiria.
- Artritis gotosa aguda.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.4).

Uso concomitante con voriconazol e inhibidores de la proteasa, excepto ritonavir, cuando se administra a dosis completa o 600 mg dos veces al día (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

Advertencias

En casos de fenotipos de acetilación conocidos, los pacientes con una capacidad de acetilación extremadamente rápida o lenta deben recibir los cuatro componentes por separado para facilitar el ajuste de la dosis de isoniazida.

Rimstar se debe retirar inmediatamente si se producen reacciones agudas graves de hipersensibilidad, como trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, disnea y crisis de tipo asmático, shock o insuficiencia renal, ya que son efectos secundarios que podría provocar la rifampicina en casos excepcionales. No se debe nunca volver a tratar con rifampicina a los pacientes que presenten estas reacciones.

Rimstar se debe retirar si aparecen otros signos de hipersensibilidad, como fiebre o reacciones cutáneas. Por motivos de seguridad, no se debe continuar ni reanudar el tratamiento con rifampicina.

Rimstar se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos visuales. Se recomienda efectuar exploraciones oculares que incluyan agudeza, discriminación de colores y campo visual antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante este, especialmente si se usan dosis altas. En cada visita, hay que preguntar a los pacientes sobre su visión y se les debe aconsejar dejar de tomar Rimstar si se constata un trastorno visual durante la evaluación clínica.

Rimstar no se recomienda en niños menores de 8 años debido al riesgo de aspiración y al componente etambutol hidrocloruro. Los trastornos visuales, que pueden ocurrir debido al uso de etambutol y que requieren la retirada inmediata del tratamiento, pueden ser difíciles de diagnosticar en niños pequeños.

Rimstar no es una forma farmacéutica adecuada para el tratamiento de pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación al tratamiento con Rimstar.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si se producen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente Rimstar y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET, DRESS o PEGA con el uso de Rimstar, el tratamiento con Rimstar no debe renaudarse en ningún momento con este paciente.

En niños, la presentación de una erupción puede confundirse con la infección subyacente o un proceso infeccioso alternativo, y los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción a etambutol en niños que desarrollan síntomas de erupción y fiebre durante el tratamiento con etambutol.

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).

Precauciones

Las precauciones de uso de Rimstar son las que se aplican a la administración de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol como medicamentos individuales.

Se debe desaconsejar que los pacientes interrumpan el tratamiento.

Insuficiencia hepática, desnutrición, alcoholismo

Rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol se metabolizan en el hígado. Se duele producir una elevación de las concentraciones de aminotransferasas, por encima del límite superior de la normalidad (LSN). La disfunción hepática que puede ocurrir en las primeras semanas de tratamiento suele volver al intervalo normal de forma espontánea, sin requerir la interrupción temporal del tratamiento, y normalmente hacia el tercer mes de tratamiento.
Con el uso de rifampicina se suelen producir ligeras elevaciones de las enzimas hepáticas, aunque los casos de ictericia clínica o los indicios de hepatitis son raros. En pacientes que toman isoniazida y rifampicina, la existencia de un patrón colestásico con elevación de la fosfatasa alcalina sugiere que la rifampicina es el medicamento causante, mientras que una elevación de las aminotransferasas se puede deber a isoniazida, rifampicina, pirazinamida o la combinación de estos tres medicamentos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los pacientes con deterioro de la función hepática se deben tratar con precaución y bajo estricta supervisión médica.

En estos pacientes, se debe efectuar una supervisión atenta de la función hepática, sobre todo de la transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT/ALAT) y la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT/ASAT) antes del tratamiento, y repetirse semanal o quincenalmente durante el tratamiento. Si se constatan signos de daño hepatocelular, se debe dejar de administrar Rimstar.

Por sí sola, una elevación moderada de los niveles de bilirrubina y/o aminotransferasas, no constituye una indicación para interrumpir el tratamiento; la decisión se debe tomar después de repetir estas pruebas de función hepática, teniendo en cuenta las tendencias en los niveles, y valorándolas conjuntamente con el estado clínico del paciente.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con isoniazida cuando exista ictericia clínica o aminotransferasas que tripliquen el LSN. La combinación fija de medicamentos Rimstar se debe sustituir por formulaciones de sus componentes individuales (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol hidrocloruro) para facilitar el tratamiento en estas circunstancias clínicas.

Se recomienda la retirada de rifampicina, pirazinamida y etambutol si la función hepática no vuelve a la normalidad o las aminotransferasas multiplican por cinco el LSN. La combinación fija de medicamentos Rimstar se debe sustituir por formulaciones de sus componentes individuales para facilitar el tratamiento en estas circunstancias clínicas.

El uso de isoniazida se debe supervisar atentamente en pacientes con hepatopatía crónica. Se puede producir una hepatitis grave y a veces mortal debida a la isoniazida incluso después de muchos meses de tratamiento. La hepatotoxicidad asociada al tratamiento con isoniazida (que se cree que se debe al metabolito diacetilhidrazina) es rara en pacientes hasta los 20 años de edad, pero más frecuente al aumentar la edad, y afecta hasta al 3% de los pacientes de más de 50 años. La incidencia de hepatotoxicidad grave puede minimizarse mediante supervisión atenta de la función hepática. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la aparición de síntomas prodrómicos de hepatitis, tales como cansancio, debilidad, malestar, anorexia, náuseas o vómitos. Si aparecen estos síntomas o se detectan signos de daño hepático, hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente. El uso continuado de Rimstar en estos pacientes podría provocar una forma más grave de daño hepático.

En pacientes con hepatopatía crónica, así como en alcohólicos crónicos y pacientes desnutridos, se deben sopesar los beneficios terapéuticos del tratamiento con Rimstar frente a los posibles riesgos. Si se considera necesario aplicar tratamiento antituberculoso, quizá sea necesario modificar la dosis de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, y Rimstar no se debe usar en estos pacientes, ya que solo es posible ajustar la dosis administrando rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por separado.

En pacientes desnutridos o de edad avanzada puede ser útil un aporte complementario de piridoxina (vitamina B6), porque la isoniazida en dosis altas puede provocar una deficiencia de piridoxina (vitamina B6).

Alteración de la función renal

En caso de insuficiencia renal grave, la eliminación de isoniazida, pirazinamida y etambutol se puede retrasa y provocar una mayor exposición sistémica, que puede incrementar los acontecimientos adversos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Rimstar se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min).

Gota
Pirazinamida y etambutol se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes de gota. Se debe realizar un control habitual del ácido úrico sérico. El tratamiento con Rimstar se debe interrumpir en los casos de artritis gotosa.

Hematología
Es necesario controlar el hemograma completo durante el tratamiento prolongado y en pacientes con trastornos hepáticos. Rifampicina se debe suspender de forma permanente si se produce trombocitopenia o púrpura. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que la pirazinamida provoque reacciones adversas sobre la coagulación sanguínea o la integridad vascular en pacientes con hemoptisis.

Diabetes mellitus
Se ha descrito una mayor dificultad en el control de la diabetes mellitus cuando estos pacientes reciben isoniazida.

Epilepsia
Los pacientes que sufren trastornos convulsivos se deben mantener en observación especial durante el tratamiento con Rimstar debido a los efectos neurotóxicos de la isoniazida y el etambutol hidrocloruro.

Neuropatía
Se debe actuar con precaución en pacientes con neuritis periférica u óptica. Es necesario realizar exploraciones neurológicas habituales, con atención especial a pacientes con antecedentes de alcoholismo. El uso de piridoxina (vitamina B6) podría prevenir o reducir la neuropatía debida al tratamiento con isoniazida, sobre todo en pacientes de edad avanzada y desnutridos. Piridoxina se debe administrar según las recomendaciones oficiales.

Anticoncepción
Se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales para evitar la posibilidad de un embarazo durante el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.5).

Alcohol
Los pacientes se deben abstener de tomar alcohol mientras estén recibiendo tratamiento con Rimstar.

Pruebas analíticas
Se deben realizar hemogramas completos, pruebas de función hepática (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT), pruebas de función renal y control de los niveles de ácido úrico sérico antes del tratamiento y a intervalos regulares durante este. Se recomienda realizar una exploración ocular durante el tratamiento con etambutol hidrocloruro.

Medicación concomitante
Rifampicina es un inductor potente del sistema del citocromo P450 y puede incrementar el metabolismo de medicamentos administrados de forma concomitante, dando lugar a niveles plasmáticos subterapéuticos y falta de efecto. Los medicamentos que se eliminan por metabolismo hepático solo se deben utilizar de forma concomitante con Rimstar si se pueden controlar la concentración plasmática o la respuesta clínica/las reacciones adversas y es posible ajustar la dosis adecuadamente (ver sección 4.5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se recomienda el uso concomitante de los siguientes medicamentos con Rimstar: nevirapina, simvastatina, anticonceptivos orales y ritonavir (la administración de dosis bajas de refuerzo podría provocar una notable reducción de la concentración plasmática) (ver sección 4.5).

Rifampicina posee propiedades de inducción enzimática que pueden potenciar el metabolismo de sustratos endógenos, incluidas hormonas suprarrenales, hormonas tiroideas y vitamina D. Se han descrito casos aislados que han asociado la exacerbación de la porfiria a la administración de rifampicina.

Rimstar contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Influencia de otros medicamentos sobre Rimstar
Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la rifampicina, la isoniazida y el etambutol. Para evitar esta interacción, Rimstar se debe tomar al menos una hora antes que los antiácidos. Los corticosteroides pueden reducir los niveles plasmáticos de isoniazida, al incrementar su aclaramiento metabólico y/o renal.

Influencia de Rimstar sobre otros medicamentos
Rifampicina es el inductor más potente del sistema del citocromo P450 (CYP450), en particular las dos subfamilias CYP3A y CYP2C, que representan más del 80% de las isoenzimas de CYP450. Por lo tanto, rifampicina puede incrementar el metabolismo de numerosos medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados, en parte o totalmente, por estas dos subfamilias de CYP450. Además, rifampicina también induce la UDP-glucuroniltransferasa, otra enzima que interviene en el metabolismo de diversos medicamentos. Esto puede dar lugar a niveles plasmáticos subterapéuticos de los medicamentos administrados de forma simultánea, produciéndose una reducción o incluso una pérdida de efecto. Isoniazida inhibe el metabolismo de algunos medicamentos y provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Además, algunos medicamentos resultan afectados en sentido opuesto por rifampicina y isoniazida, como fenitoína, warfarina y teofilina. No es posible pronosticar el efecto neto y este puede cambiar con el tiempo.

Rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de la morfina. Es necesario controlar el efecto analgésico de morfina y ajustar las dosis de morfina durante el tratamiento con rifampicina y con posterioridad.

Los medicamentos que se eliminan por metabolismo solo se deben utilizar de forma concomitante con Rimstar si se pueden controlar las concentraciones plasmáticas o la respuesta clínica/las reacciones adversas y es posible ajustar la dosis adecuadamente. El control se debe realizar de forma habitual durante el tratamiento con Rimstar y en las 2-3 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

Los efectos de inducción enzimática de la rifampicina alcanzan su máximo valor en los 10 días siguientes y se reducen gradualmente en un periodo de 2 o más semanas después de la suspensión del tratamiento con rifampicina, factores que deben tenerse en cuenta si se incrementa la dosis de otros medicamentos durante el tratamiento con Rimstar.

Al valorar el efecto de Rimstar sobre las concentraciones de otros medicamentos administrados simultáneamente, se efectúan las siguientes recomendaciones:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Interacciones con rifampicina:
Está contraindicado el uso de los siguientes medicamentos con Rimstar: voriconazol e inhibidores de la proteasa, excepto ritonavir cuando se administra a la dosis completa o 600 mg dos veces al día (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso concomitante de los siguientes medicamentos con Rimstar: nevirapina, simvastatina, anticonceptivos orales y ritonavir (la administración de dosis bajas de refuerzo puede provocar una notable reducción de la concentración plasmática) (ver sección 4.4).

El uso de los siguientes medicamentos con Rimstar requiere precauciones de uso mediante el control de parámetros específicos o supervisión clínica:
- Analgésicos (p. ej. metadona, analgésicos opiáceos, morfina, etoricoxib, rofecoxib).
- Antiarrítmicos (disopiramida, mexiletina, quinidina, propafenona, tocainida, lorcainida).
- Antibióticos (p. ej. cloranfenicol, claritromicina, dapsona, doxiciclina, fluoroquinolonas, telitromicina, linezolid, ácido paraaminosalicílico).
- Anticoagulantes (p. ej. cumarinas).
- Antidiabéticos.
- Antiepilépticos (p. ej. fenitoína, tiagabina, carbamazepina).
- Antifúngicos (p. ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, terbinafina).
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol, clozapina, aripiprazol).
- Antivíricos (p. ej. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapina, zidovudina).
- Ansiolíticos e hipnóticos (p. ej. diazepam, benzodiazepinas, buspirona, zopiclona, zolpidem, zaleplón).
- Atovacuona.
- Barbitúricos (p. ej. hexobarbital).
- Beta-bloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol, metoprolol, carvedilol (debido a su uso en casos de insuficiencia cardíaca y su bajo margen terapéutico en esta indicación)).
- Antagonistas del calcio (p. ej. diltiazem, nifedipino, verapamilo, nimodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino, amlodipino).
- Corticosteroides.
- Glucósidos cardíacos (digitoxina, digoxina).
- Cimetidina.
- Clofibrato.
- Citotóxicos (p. ej. imatinib, gefitinib, irinotecán).
- Diuréticos (p. ej. eplerenona).
- Estrógeno, progestágenos.
- Fexofenadina.
- Antagonistas hormonales (antiestrogénicos, p. ej. tamoxifeno, toremifeno, gestrinona).
- Medicamentos inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, leflunomida, azatioprina).
- Losartán, imidapril, enalapril.
- Praziquantel.
- Quinina.
- Antagonistas selectivos de los receptores 5-HT3 (p. ej. ondansetrón, tropisetrón)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. simvastatina).
- Fluvastatina.
- Anticonceptivos hormonales sistémicos.
- Teofilina.
- Hormona tiroidea (p. ej. levotiroxina).
- Antidepresivos tricíclicos (p. ej. amitriptilina, nortriptilina).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Interacciones con isoniazida:
El uso de los siguientes medicamentos con Rimstar requiere precauciones de uso mediante el control de parámetros específicos o supervisión clínica: anestésicos volátiles halogenados, glucocorticoides, ketoconazol, fenitoína, pirazinamida, estavudina, carbamazepina, benzodiazepinas, etosuximida y teofilina.

Interacciones con pirazinamida:
El uso de los siguientes medicamentos con Rimstar requiere precauciones de uso por medio del control de parámetros específicos o supervisión clínica: probenecid, sulfinpirazona.

La rifampicina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y las pacientes tratadas con Rimstar deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal.

La vacuna oral contra la fiebre tifoidea se puede inactivar por la administración concomitante de antibióticos.

Isoniazida es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO) y la diaminooxidasa (DAO), que pueden reducir el metabolismo de tiramina e histamina, causando síntomas como dolor de cabeza, sudoración, palpitaciones, sofocos e hipotensión. Por lo tanto, se debe desaconsejar a los pacientes la ingesta de alimentos ricos en tiramina y/o histamina, como embutidos, algunos quesos (p.ej. quesos curados), vino, cerveza y algunos pescados (p.ej. atún, caballa, salmón).
Rifampicina puede retrasar la excreción biliar de medios de contraste durante la exploración radiográfica de la vesícula biliar.

Los métodos microbiológicos utilizados para determinar las concentraciones plasmáticas de ácido fólico y cianocobalamina (vitamina B12) no se pueden utilizar durante el tratamiento con rifampicina, ya que esta compite con la bilirrubina y la BSP. Para evitar reacciones falsas positivas, la prueba de BSP se debe realizar la mañana anterior a la administración de rifampicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El tratamiento se debe considerar caso por caso después de evaluar el beneficio de la combinación de medicamentos. Por consiguiente, Rimstar se puede administrar durante el embarazo si se estima que el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo potencial para el feto.

Rifampicina
En dosis muy altas de rifampicina en animales se ha demostrado efecto teratógeno (ver sección 5.3). No se dispone de estudios debidamente controlados con rifampicina en mujeres embarazadas. Aunque se ha descrito que rifampicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en la sangre del cordón umbilical, se desconoce su efecto sobre el feto humano, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antituberculosos. Por lo tanto, rifampicina solo se debe utilizar en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. La administración de rifampicina durante las últimas semanas de embarazo puede provocar hemorragia posnatal en la madre y el recién nacido.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Isoniazida
A partir de datos limitados, no se ha observado que las malformaciones congénitas sean más frecuentes de lo que cabe esperar en una población normal. Isoniazida atraviesa la placenta. Isoniazida podría ejercer efectos neurotóxicos sobre el bebé. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Pirazinamida
No se han realizado estudios de reproducción en animales con pirazinamida. Tampoco se sabe si pirazinamida puede provocar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas.

Etambutol
Etambutol atraviesa la placenta, y puede dar lugar a concentraciones plasmáticas fetales que constituyen aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas maternas. Los datos clínicos limitados sobre los embarazos con exposición no sugieren ningún incremento en la proporción de malformaciones fetales en seres humanos. Los estudios en animales han demostrado un potencial teratógeno (ver sección 5.3).

- En caso de exposición durante el tercer trimestre, se recomienda la administración materna de fitomenadiona (vitamina K) por vía oral durante el último mes de embarazo y la administración neonatal en el parto, porque rifampicina puede provocar hemorragia materna o neonatal.
- Se recomienda un aporte complementario de piridoxina (vitamina B6) durante el embarazo, porque isoniazida podría ejercer efectos neurotóxicos sobre el bebé.

Lactancia
Rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol se excretan en la leche materna, pero no se han observado reacciones adversas en lactantes. No obstante, no se recomienda dar el pecho a tenor de la posibilidad teórica de efectos neurotóxicos debidos a isoniazida y etambutol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rimstar sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña o moderada.
Las reacciones adversas al etambutol, tales como confusión, desorientación, alucinaciones, mareo, malestar y trastornos visuales (visión borrosa, daltonismo rojo-verde, pérdida de visión) pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas del paciente.

4.8. Reacciones adversas

Frecuencia estimada:	*Frecuentes:*	≥ 1/100
	Poco frecuentes:	≥ 1/1.000 y <1/100
	Raras:	≥ 1/10.000 y <1/1.000
	Muy raras:	<1/10.000
	Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Reacciones adversas a rifampicina que se pueden producir durante el tratamiento diario continuo o intermitente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Raras:*	Leucopenia transitoria, eosinofilia, agranulocitosis. Trombocitopenia y púrpura trombocitopénica se observan con más frecuencia con el tratamiento intermitente que con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		el diario continuo, durante el cual solo se producen en casos muy raros. Cuando se mantiene la administración de rifampicina después de un caso de púrpura, se han descrito casos de hemorragia cerebral y fallecimientos (ver sección 4.4). Hemólisis, anemia hemolítica. También se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada.
Trastornos endocrinos	*Raras:*	Trastornos menstruales (en casos extremos amenorrea); inducción de crisis en pacientes con enfermedad de Addison (ver sección 4.5).
Trastornos psiquiátricos	*Raras:*	Confusión mental, psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:*	Cansancio, somnolencia, cefalea, vahído, mareo.
	Raras:	Ataxia, debilidad muscular, miopatía.
Trastornos oculares	*Frecuentes:*	Enrojecimiento de los ojos, cambio de color permanente de lentes de contacto blandas.
	Raras:	Trastornos visuales, signos y síntomas graves, como p.ej. conjuntivitis exudativa.
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:*	Anorexia, náuseas, dolor abdominal, sensación de estar hinchado
	Raras:	Vómitos o diarrea, casos aislados de gastritis erosiva y colitis pseudomembranosa, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:*	Rubefacción, picor con o sin erupción cutánea, urticaria.
	Raras:	Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y reacciones generalizadas de hipersensibilidad, p. ej. dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell y reacciones penfigoides.
Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:*	Aumento asintomático de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4).
	Raras:	Hepatitis o ictericia, inducción de porfiria (ver sección 4.3).
Trastornos renales y urinarios	*Raras:*	Se han descrito aumentos del nitrógeno ureico en plasma y del ácido úrico sérico. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda por hemoglobinuria, hematuria, nefritis intersticial, glomerulonefritis y necrosis tubular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:*	Cambio a color rojizo de líquidos y secreciones corporales p.ej. orina, esputo, lágrimas, heces, saliva y sudor. Reacción paradójica al medicamento (la recurrencia o aparición de nuevos síntomas de tuberculosis, signos físicos y radiológicos en un paciente que había mostrado

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		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 **).***
	Raras:	Colapso, shock, 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).

Las reacciones adversas a rifampicina se producen principalmente durante el tratamiento intermitente o al reanudarlo después de una interrupción temporal

En pacientes que no tomen rifampicina diariamente o aquellos que reanuden el tratamiento con el medicamento después de una interrupción temporal, se puede producir un síndrome pseudogripal, muy probablemente de origen inmunopatológico. Se caracteriza por fiebre, temblores y posiblemente cefalea, mareo y dolor musculoesquelético. En casos aislados, este «síndrome pseudogripal» puede ir seguido de trombocitopenia, púrpura, disnea, crisis de tipo asmático, anemia hemolítica, shock e insuficiencia renal aguda. No obstante, estas complicaciones graves también pueden aparecer de forma súbita sin un «síndrome pseudogripal» precedente, sobre todo al reanudar el tratamiento después de una interrupción temporal o al administrar rifampicina solo una vez a la semana en dosis altas (≥ 25 mg/kg) (ver sección 4.4). Al administrar rifampicina en dosis menores (600 mg) de 2 a 3 veces por semana, el síndrome se observa con menor frecuencia, y su incidencia es similar a la observada durante la medicación diaria (ver sección 4.4).

Reacciones adversas a isoniazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Raras:*	Eosinofilia, trombocitopenia, anemia (hemolítica, sideroblástica).
	Muy raras:	Agranulocitosis.
Trastornos endocrinos	*Raras:*	Isoniazida puede interferir en el metabolismo hepático de varias hormonas y provocar trastornos menstruales, ginecomastia, síndrome de Cushing, pubertad precoz y diabetes difícil de controlar, hiperglucemia (ver sección 4.4) y acidosis metabólica.
Trastornos psiquiátricos	*Raras:*	Psicosis, hiperactividad, euforia, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:*	Neuropatía periférica (dependiente de la dosis y más frecuente en pacientes desnutridos, alcohólicos, acetiladores lentos y diabéticos), normalmente precedida de parestesias de pies y manos (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Raras:	Daños en el nervio óptico (ver sección 4.4), convulsiones, mareo, vahído, cefalea, encefalopatía tóxica. Dosis altas pueden incrementar la frecuencia de las crisis en pacientes epilépticos (ver sección 4.4).
Trastornos vasculares	*Frecuencia no conocida:*	Vasculitis.
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:*	Náuseas, vómitos, molestias epigástricas.
	Frecuencia no conocida:	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:*	Alteraciones de la función hepática (elevación normalmente leve y transitoria del nivel de aminotransferasas séricas). Los síntomas prodrómicos más habituales incluyen anorexia, náuseas, vómito, fatiga, malestar y debilidad (ver sección 4.4).
	Poco frecuentes:	Hepatitis
	Raras:	Hepatitis grave.
	Muy raras:	Hepatitis fulminante.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Raras:*	Síntomas sistémicos de eosinofilia, necrólisis epidérmica tóxica,
	No conocida:	Pustulosis exantemática generalizada aguda.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:*	Reacciones alérgicas y de otro tipo, como exantema y fiebre por medicamentos.
	Raras:	Reacciones alérgicas y de otro tipo, como boca seca, ardor de estómago, trastornos de la micción, síndrome reumático, signos y síntomas semejantes a lupus eritematoso, pelagra, linfadenopatía, acné.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	No conocida:	Síndrome tipo lupus.

Reacciones adversas a pirazinamida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Raras:*	Trombocitopenia, anemia sideroblástica, reacciones adversas que afectan a los mecanismos de la coagulación, esplenomegalia.
Trastornos	*Frecuentes:*	Náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:*	Aumentos moderados y transitorios del nivel sérico de aminotransferasas durante la fase inicial del tratamiento (ver sección 4.4). Porfiria (ver sección 4.3).
	Raras:	La hepatotoxicidad grave parece estar relacionada con la dosis; hepatomegalia, ictericia.
Trastornos renales y urinarios	*Frecuentes:*	Hiperuricemia (frecuentemente asintomática), gota que requiere tratamiento (ver sección 4.3 y sección 4.4).
	Raras:	Nefritis intersticial, disuria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:*	Reacciones alérgicas y de otro tipo, como artralgia leve y mialgia.
	Raras:	Reacciones alérgicas y de otro tipo, como erupción cutánea, fotosensibilidad, urticaria, prurito, fiebre, acné.

Reacciones adversas a etambutol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Raras:*	Trombocitopenia, leucopenia.
Trastornos psiquiátricos	*Poco frecuentes:*	Alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	*Poco frecuentes:*	Mareo, desorientación, confusión, cefalea, malestar.
	Raras:	Neuritis periférica (sensación de entumecimiento, hormigueo, quemazón o debilidad en manos o pies) (ver sección 4.4).
Trastornos oculares	*Raras:*	Neuritis retrobulbar dependiente de la dosis (visión borrosa, dolor ocular, daltonismo rojo-verde, pérdida de visión) (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	*Poco frecuentes:*	Dolor abdominal, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, anorexia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Poco frecuentes:*	Prurito, urticaria, erupción cutánea.
	No conocida:	Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4.).
Trastornos renales y	*Poco*	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

urinarios	*frecuentes:*	Hiperuricemia que puede provocar artritis gotosa aguda (escalofríos; dolor e hinchazón articular, especialmente del dedo gordo, el tobillo o la rodilla; piel tirante y caliente sobre las articulaciones afectadas) (ver sección 4.3 y sección 4.4).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Raras:*	Hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, dolor articular), reacciones anafilácticas.

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

Rifampicina

Signos y síntomas:

Es probable que se produzcan náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, y un aumento de la sensación de letargo poco tiempo después de una ingestión aguda; se puede producir pérdida del conocimiento en casos de hepatopatía grave. Se pueden producir elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina. Se producirá una coloración naranja o roja-pardusca de la piel, la orina, el sudor, la saliva, las lágrimas y las heces, con una intensidad proporcional a la cantidad ingerida. También se ha observado edema periorbitario en pacientes pediátricos. En algunos casos mortales se observó hipotensión, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsiones y parada cardíaca.

No se ha establecido debidamente la dosis letal o tóxica aguda mínima. Sin embargo, se han descrito sobredosis agudas no mortales en adultos tratados con dosis de 9 a 12 g de rifampicina. Se han comunicado sobredosis agudas mortales en adultos tratados con dosis de 14 a 60 g. Algunos de los casos mortales y no mortales estaban relacionados con presencia o antecedentes de alcoholismo.

Se han descrito sobredosis no mortales en pacientes pediátricos de 1 a 4 años de 100 mg/kg para una o dos dosis.

Conducta terapéutica:

Se deben instaurar medidas de apoyo intensivas y los síntomas individuales se deben tratar según aparezcan. Puesto que es probable que existan náuseas y vómitos, probablemente sea preferible el lavado gástrico a la inducción del vómito. Tras la evacuación del contenido gástrico, la instilación de carbón activado en el estómago puede ayudar a adsorber el medicamento restante del tracto digestivo. Quizá se requiera medicación antiemética para controlar las náuseas y los vómitos intensos. La diuresis activa (con determinación de la ingesta y la eliminación) ayuda a promover la eliminación del fármaco. La hemodiálisis puede ser valiosa en algunos pacientes.

Isoniazida

Toxicidad: El alcohol potencia la toxicidad. La dosis letal de 80-150 mg/kg de peso corporal. 5 g administrados a un paciente de 15 años provocaron una intoxicación mortal. 900 mg administrados a un paciente de 8 años provocaron una intoxicación moderada. 2-3 g administrados a un paciente de 3 años provocaron una intoxicación grave. 3 g administrados a un paciente de 15 años y 5-7,5 g administrados a adultos provocaron una intoxicación muy grave.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Síntomas: Los síntomas habituales incluyen convulsiones y acidosis metabólica, cetonuria e hiperglucemia. Además, mioclonía periorbitaria, mareo, acúfenos, temblor, hiperreflexia, parestesias, alucinaciones, pérdida del conocimiento. Depresión respiratoria, apnea. Taquicardia, arritmias, hipotensión. Náuseas, vómitos. Fiebre, rabdomiólisis, CID, hiperglucemia, hiperpotasemia. Afectación hepática.
Las dosis de isoniazida superiores a 10 mg/kg pueden afectar negativamente al sistema nervioso, p. ej. en forma de neuropatía periférica, y a la capacidad para conducir y utilizar máquinas del paciente.

Conducta terapéutica: Si se autoriza, evacuación del estómago (si el paciente no está sufriendo convulsiones), carbón activado. Se deben recoger muestras de sangre para la determinación inmediata de gasometría, electrólitos, nitrógeno ureico en plasma, glucosa, etc. En caso de convulsiones y acidosis metabólica, la piridoxina se administra a 1 gramo por gramo de isoniazida. En caso de convulsiones y una dosis desconocida, se administran 5 g de piridoxina por vía intravenosa. En ausencia de convulsiones, se administran de 2 a 3 g de piridoxina de forma profiláctica por vía intravenosa. La piridoxina se debe diluir para reducir la irritación vascular y se administra durante 30 minutos a través de bomba de infusión o bomba de jeringa. La dosis se puede repetir si es necesario. Diazepam potencia el efecto de piridoxina. También se puede probar una dosis alta de diazepam para contrarrestar las convulsiones si no se dispone de piridoxina. En casos graves, realizar fisioterapia respiratoria. Corrección de la acidosis metabólica y los desequilibrios electrolíticos. Garantizar una buena diuresis. Hemodiálisis o hemoperfusión en caso de intoxicación muy grave. Tratamiento sintomático.

Pirazinamida
Resultados anómalos en las pruebas de función hepática, hiperuricemia.

Etambutol
Pérdida del apetito, trastornos gastrointestinales, fiebre, cefalea, mareo, confusión, alucinaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis (rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida).
Código ATC: J04A M06.

Rifampicina es un antibiótico del grupo de las rifamicinas. Isoniazida, pirazinamida y etambutol son medicamentos antituberculosos bactericidas.

Mecanismo de acción
Rifampicina ejerce efectos bactericidas *in vitro* e *in vivo* sobre *Mycobacterium tuberculosis*. También muestra una actividad variable contra otras especies atípicas de *Mycobacterium*.

In vivo, rifampicina ejerce su efecto bactericida contra los microorganismos en los espacios extracelulares y también en los ubicados dentro de la célula.

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

Isoniazida ejerce un efecto bactericida principalmente sobre poblaciones en rápido crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Es probable que su mecanismo de acción se base principalmente en la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

inhibición de la síntesis de ácido micólico, ya que es un componente importante de la pared celular de las micobacterias.

Pirazinamida: Se desconoce su mecanismo de acción exacto. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que la pirazinamida solo tiene actividad con un pH ligeramente ácido (pH 5,5).

Etambutol: No se conoce plenamente su mecanismo de acción. Se difunde en las micobacterias y parece inhibir su multiplicación al interferir en la síntesis del ARN. Solo es eficaz contra micobacterias que se están dividiendo activamente.

Sensibilidad

Rifampicina a concentraciones de 0,005 a 0,2 µg/ml inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis in vitro*. Rifampicina incrementa la actividad *in vitro* de estreptomicina e isoniazida contra *M. tuberculosis*, pero no la de etambutol.

Isoniazida es bacteriostática para bacterias "latentes" pero bactericida para microorganismos que se dividen rápidamente. La concentración tuberculostática mínima es de 0,025 a 0,05 µg/ml.

Se ha observado que la CMI de pirazinamida para *M. tuberculosis* se sitúa en el intervalo de 12,5 a 20 µg/ml.

Se ha observado que la CMI de etambutol para *M. tuberculosis* determinada en varios tipos de medios líquidos y sólidos varía entre 0,5 y 2 µg/ml. El efecto antibiótico de etambutol se retrasa al menos 24 horas, y el grado de inhibición se puede asociar más al tiempo de exposición que al aumento de las concentraciones en el medio.

Una vez ha finalizado la fase intensiva inicial del tratamiento, este puede proseguir con la administración diaria de la combinación rifampicina-isoniazida.
Esta pauta (fase intensiva inicial seguida de tratamiento en fase de continuación) es apropiada en nuevos pacientes tuberculosos, en caso de recaída y en caso de tratamiento después de interrupción o fracaso terapéutico.
Se han observado los siguientes índices de resistencia en nuevos casos de tuberculosis pulmonar (pacientes que nunca han sido tratados) en países de la UE y el EEE (datos del Informe de Vigilancia del ECDC, 2012):

Medicamento	**Resistencia**
Isoniazida	7,8 % (intervalo: 0-31,3 %)
Rifampicina	3,0 % (intervalo: 0-19,1 %)
Isoniazida y rifampicina (multirresistencia)	2,6 % (intervalo: 0-18,6 %)
Etambutol	Datos no proporcionados
Pirazinamida	Datos no proporcionados

Tuberculosis extrapulmonar
La OMS, la IUATLD y varios comités nacionales como la Sociedad Torácica Americana recomiendan el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar con quimioterapia antibacteriana en tandas cortas, aunque el diseño de los ensayos de tuberculosis extrapulmonar no es tan satisfactorio como el de los realizados en tuberculosis pulmonar.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Rifampicina
Rifampicina se absorbe bien cuando se toma con el estómago vacío. La velocidad y el grado de absorción disminuyen al tomarla con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas dos horas después de la administración. Rifampicina se distribuye rápidamente por todo el organismo. No obstante, la concentración en el líquido cefalorraquídeo suele ser baja, excepto en casos de meningitis. El volumen de distribución es de unos 55 l. La unión a proteínas es alta (80 %). Rifampicina se desacetila al metabolito activo desacetilrifampicina. Rifampicina y desacetilrifampicina se excretan en la bilis y rifampicina sufre un ciclo enterohepática. Aproximadamente el 10 % de la dosis se excreta inalterada en la orina.
Inicialmente la semivida de eliminación varía entre 3 y 5 horas, reduciéndose hasta 2-3 horas con la administración repetida. La velocidad de eliminación aumenta durante los primeros 6 a 10 días de tratamiento, debido a la autoinducción de enzimas oxidativas microsómicas hepáticas. Después de recibir dosis altas la excreción puede ser más lenta debido a saturación de la excreción biliar.

Isoniazida
Isoniazida se absorbe de rápidamente tras la administración oral. La velocidad y el grado de absorción disminuyen cuando se ingiere con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas 1-2 horas después de la administración. Isoniazida se distribuye ampliamente en la mayoría de líquidos y tejidos corporales. El volumen de distribución es de unos 43 l. La unión a proteínas es muy baja, aproximadamente del 0 al 10 %. Isoniazida es acetilada por la *N*-acetiltransferasa a *N*-acetilisoniazida. A continuación se biotransforma en ácido isonicotínico y monoacetilhidrazina. La monoacetilhidrazina se asocia a hepatotoxicidad por medio de la formación de un metabolito intermedio reactivo. La velocidad de acetilación está determinada genéticamente; los acetiladores lentos se caracterizan por una carencia relativa de *N*-acetiltransferasa hepática. Aproximadamente el 50 % de las personas de raza blanca y afroamericanas son acetiladoras lentas. La mayoría de los esquimales y los asiáticos de etnia mongol como los japoneses, los chinos y los vietnamitas son acetiladores rápidos.
La semivida suele variar entre 1 y 4 horas, pero puede variar entre 0,5 y 6 horas, en función de la velocidad de acetilación. Aproximadamente el 75-95 % de la dosis se excreta por vía renal en 24 horas, principalmente como los metabolitos inactivos *N*-acetilisoniazida y ácido isonicotínico.

Pirazinamida
Pirazinamida se absorbe bien en el tracto digestivo. La absorción no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas en adultos y unas 3 horas en niños. Pirazinamida se distribuye rápidamente por todo el organismo. Pirazinamida se hidroliza mediante una desaminasa microsómica a ácido pirazinoico, un metabolito activo, el cual es posteriormente hidrolizado por xantina oxidasa a ácido 5-hidroxipirazinoico. Pirazinamida se excreta por vía renal, principalmente en forma de metabolitos. Solo el 3 % de la dosis se excreta inalterada en la orina. La semivida es de aproximadamente 10 horas.

Etambutol
Etambutol se absorbe adecuadamente tras la administración oral. La biodisponibilidad es aproximadamente del 80 %. La absorción no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas 2-4 horas después de la administración. Etambutol se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos. No se distribuye en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, en pacientes con meningitis tuberculosa la concentración en el líquido cefalorraquídeo puede alcanzar niveles terapéuticos. Las concentraciones en eritrocitos son de 2 a 3 veces mayores que en suero. La unión a proteínas es baja (del 20 al 30 %). El volumen de distribución es de unos 20 l. Etambutol se metaboliza en el hígado, hasta el 15 % a metabolitos inactivos. La semivida de etambutol es de 3 a 4 horas, pero aumenta

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

hasta las 8 horas en pacientes con insuficiencia renal. Hasta el 80 % se excreta por vía renal en 24 horas (al menos el 50 % inalterado y hasta el 15 % en forma de metabolitos inactivos). Aproximadamente el 20 % se excreta inalterado en las heces.

Características en grupos de riesgo especiales

Rifampicina
En caso de deterioro de la función renal, la semivida de eliminación se prolonga con dosis superiores a 600 mg diarios (10 mg/kg). Rifampicina no se elimina de la sangre por hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas aumentan y la semivida de eliminación se prolonga. Para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática, ver sección 4.4.

Isoniazida
En acetiladores lentos con alteración grave de la función renal, se puede producir acumulación de isoniazida. En estos casos, se debe controlar atentamente la concentración sérica de isoniazida y, si es necesario, debe reducirse la dosis.

En presencia de insuficiencia hepática la semivida de eliminación de isoniazida se prolonga. Para su uso en pacientes con insuficiencia hepática, ver sección 4.4.

Pirazinamida
Los pacientes con insuficiencia cirrótica hepática muestran una clara reducción del aclaramiento de pirazinamida y un aumento de la semivida. El área bajo la curva del ácido pirazinoico (el metabolito principal) se triplica (ver también sección 4.4).

No se dispone de información sobre la farmacocinética de pirazinamida en casos de insuficiencia renal. Pirazinamida se elimina de la sangre por hemodiálisis.

Etambutol
La semivida de eliminación de etambutol aumenta en pacientes con insuficiencia renal, que pueden requerir un ajuste de la posología. Etambutol no se elimina de la sangre por hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Rifampicina
En ratones hembra se observó un incremento significativo de los hepatomas después de un año de tratamiento con rifampicina en cantidades equivalentes a 2-10 veces las dosis clínicas máximas. En ratones de otra cepa y en ratas, los estudios de carcinogenia resultaron negativos.
Se cree que rifampicina no parece ser mutágena en bacterias, *Drosophila melanogaster* o ratones *in vivo*. Se observó un aumento de las roturas de cromátidas al tratar cultivos celulares de sangre entera con rifampicina. Se ha descrito que rifampicina posee un potencial inmunosupresor en conejos, ratones, ratas, cobayas, linfocitos humanos *in vitro* y seres humanos.
En ratas, ratones y conejas gestantes, se produjo un efecto embriotóxico inespecífico después de administrar dosis superiores a 150 mg/kg diarios. En ratas y ratones se observó una mayor incidencia de espina bífida y fisura palatina en el mismo intervalo de dosis.

Isoniazida
Isoniazida tiene un débil efecto genotóxico directo y es una sustancia promutágena mediante la formación de los metabolitos tóxicos hidrazina y acetil hidrazina a través de activación metabólica. No se han

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

documentado cambios cromosómicos en linfocitos de pacientes tratados con isoniazida, mientras que se documentó una mayor frecuencia de cambios cromosómicos en relación con el tratamiento combinado.
Se han comunicado datos contradictorios sobre el potencial de isoniazida de inducir efectos teratógenos en modelos animales. Isoniazida podría ejercer un efecto embriocida. No se han observado efectos sobre fertilidad.
Existen datos limitados que demuestran que isoniazida produce tumores pulmonares en ratones después de varias formas de administración. Los datos disponibles sobre exposición en humanos no han sugerido que isoniazida sea carcinógena en seres humanos en dosis aplicables al tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis.

Pirazinamida
Pirazinamida no se consideró carcinógena en ratas o ratones macho, y no pudo llegarse a una conclusión en ratones hembra. Pirazinamida no fue mutágena en la prueba bacteriana de Ames, pero indujo aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Etambutol
Se han obtenido resultados contradictorios sobre genotoxicidad (negativos en cultivos celulares de linfocitos humanos, positivos en micronúcleos murinos). En ratones, etambutol administrado conjuntamente con nitrito de sodio incrementó la frecuencia de linfomas y tumores pulmonares, mientras que etambutol en monoterapia no provocó ningún aumento de la frecuencia tumoral.
Se han observado casos de fisura palatina, exencefalia y anomalías de la columna vertebral con dosis altas en estudios de toxicidad para la reproducción en ratones. En estudios en ratas y conejos se ha demostrado que etambutol en dosis altas provoca anomalías menores de las vértebras cervicales y monoftalmía, defectos de reducción de las extremidades, labio leporino y fisura palatina en la descendencia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Almidón pregelatinizado
Almidón de maíz
Laurilsulfato de sodio
Celulosa microcristalina
Povidona K 30
Crospovidona
Estearato de magnesio
Talco

Recubrimiento:
Copovidona
Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Macrogol 6000
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Frasco: No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja que contiene 30, 60, 120, 240, 672 o 1.000 comprimidos recubiertos con película en blíster de PVC/PE/PVDC-aluminio.
Caja que contiene 30, 60, 120, 240 o 1.000 comprimidos recubiertos con película en blíster de aluminio-aluminio.
Frasco de polipropileno de color blanco y opaco con tapón de polietileno que contiene 500 comprimidos recubiertos con película.
Frasco de polietileno de color blanco y opaco con tapón de polipropileno que contiene 500 comprimidos recubiertos con película.

Los tamaños de envase de 500 y 1.000 comprimidos recubiertos con película se destinan a uso clínico.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse, 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rimstar, comprimidos recubiertos con película, *Nº Reg.: 65.904*.

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

Fecha de la primera autorización: 16/febrero/2014.
Fecha de la última renovación: 17/octubre/2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS