



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-108461909- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-108461909-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2019-9723-APN-ANMAT#MSYDS, por la cual se autorizan nuevos proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada RIFINAH / RIFAMPICINA - ISONIACIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, RIFAMPICINA 300 mg – ISONIACIDA 150 mg, Certificado N° 35.964.

Que el error detectado recae en el prospecto autorizado.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2019-9723-APN-ANMAT#MSYDS y autorizase el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2020-02605307-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 35.964 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Cumplido, archívese.

EX-2019-108461909- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.18 13:49:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.03.18 13:49:19 -03:00

137



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

RIFINAH®
RIFAMPICINA 300mg
ISONIACIDA 150mg

Cápsulas - Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:
Rifampicina 300 mg
Isoniacida 150 mg
Excipientes: Aerosil 200, estearato de magnesio, glicolato sódico de almidón.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LAS CÁPSULAS NO ESTÁ INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: J04A M02 (rifampicina + isoniacida)
Tuberculostático.

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina/Isoniacida para la siguiente indicación:-
En el tratamiento de la tuberculosis de corta duración (6 meses) se aconseja la administración durante los 4 meses subsiguientes a la fase intensiva inicial (2 meses) compuesta por la combinación de rifampicina/isoniacida/pirazinamida.


CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINAMIA Y ESPECTRO ANTIBACTERIANO


Rifampicina e isoniacida son particularmente activas contra organismos extracelulares de desarrollo rápido y presentan actividad bactericida intracelular.
La rifampicina inhibe la actividad de la ARN-polimerasa ADN-dependiente en organismos susceptibles. Específicamente interacciona con la ARN-polimerasa bacteriana, pero no inhibe la ARN-polimerasa de mamífero. Únicamente con otras rifamicinas ha sido demostrada resistencia cruzada a rifampicina. También tiene actividad contra M. tuberculosis, de desarrollo lento e intermitente.
La isoniacida actúa sobre el bacilo de la tuberculosis en crecimiento activo.

FARMACOCINÉTICA

Estudios farmacocinéticos en voluntarios normales han demostrado que los dos principios activos rifamicina/isoniacida tienen una biodisponibilidad comparable a la de cada una de las sustancias administrada individualmente.
Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Rifampicina/Isoniacida para las indicaciones detalladas.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

Página 1 de 23



Rifampicina. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal. Los niveles séricos máximos en adultos y niños normales pueden variar mucho de un individuo a otro. Las concentraciones séricas máximas - de alrededor de 10 µg/ml - ocurren aproximadamente 2 a 4 horas después de dosis de 10 mg/kg de peso corporal administrada en estómago vacío. La absorción de rifampicina se reduce cuando la droga es ingerida con alimentos.

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

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

La rifampicina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Está presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y líquidos del cuerpo, inclusive el líquido cerebroespinal. Aproximadamente el 80% de la rifampicina se liga a proteínas. La mayor parte de la fracción no ligada no está ionizada y, por lo tanto, puede difundirse libremente en los tejidos.

Isoniacida. Después de la administración oral, la isoniacida alcanza niveles pico en sangre en el término de 1 a 2 horas, que disminuyen al 50 % o menos dentro de las 6 horas. La ingestión de isoniacida con alimentos puede reducir su absorción. Se difunde fácilmente en todos los líquidos corporales (cerebroespinal, pleural y líquidos ascíticos), tejidos, órganos y excreciones (saliva, esputo y heces). La droga también pasa a través de la barrera placentaria y a la leche en concentraciones comparables a las del plasma. Desde el 50% al 70 % de una dosis de isoniacida es excretada en la orina en 24 horas.

La isoniacida es metabolizada en el hígado principalmente por acetilación y dehidrazinación. La tasa de acetilación está determinada genéticamente. Aproximadamente el 50 % de los negros y europeos son "inactivadores lentos"; la mayor parte de los asiáticos son "inactivadores rápidos".

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

GENERAL:

ADULTOS


Rifinah® debe ser administrado al menos 30 minutos antes ó 2 horas después de comer.

La administración concomitante de piridoxina (vitamina B6) se recomienda en pacientes mayores, en mal nutridos, en casos de predisposición a neuropatías (por ej., diabéticos) y en adolescentes.

Regímenes sugeridos

-Quimioterapia de corto plazo

•Fase inicial (2 meses): administrar isoniacida, rifampicina, pirazinamida, y ya sea estreptomina o etambutol diariamente o dos a tres veces por semana, bajo terapia de observación directa. En poblaciones con conocida baja probabilidad de resistencia a isoniacida, un régimen inicial con menos de cuatro drogas puede ser aceptable. Consultar al médico experto en tuberculosis en caso de que el paciente permanezca sintomático o con esputo o cultivo positivo después de este período.


sanofi-aventis Argentina S.A.
B-2019-10884361-2-APN-DGA#ANMAT
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado
Página 16 de 38



-Fase de continuación (4 meses o más): administrar isoniacida y rifampicina diariamente ó 2 a 3 veces por semana bajo observación directa, para organismos susceptibles. Consultar a un médico experto en tuberculosis para el tratamiento de organismos resistentes.

En general, la terapia contra la tuberculosis debe proseguirse durante 6 meses y hasta que - por lo menos - hayan transcurrido 3 meses de la conversión a cultivo negativo.

-Terapia a largo plazo: pacientes con organismos resistentes o con tuberculosis extra pulmonar pueden necesitar tratamientos más prolongados con otros regímenes de administración de drogas.

-TB con infección por VIH: el tratamiento debe extenderse durante un total de 9 meses o por lo menos 6 meses tras conversión del cultivo. Para poder recibir este medicamento el paciente debe tener un peso corporal igual o superior a 50 kg. Se administra una dosis diaria única de 2 cápsulas, al menos 30 minutos antes ó 2 horas después de comer. En general, la terapia debe extenderse hasta que ocurra la conversión bacteriana y una mejoría clínica evidente.

**POBLACIONES ESPECIALES:
B) NIÑOS**

Las concentraciones de rifampicina e isoniacida presentes en Rifinah® dificultan la administración de los dos componentes en dosis adecuadas para niños. Rifinah® no se recomienda, por lo tanto, para uso pediátrico.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad a rifamicinas, isoniacida o a cualquiera de sus componentes.
- Ictericia.
- Lactancia.
- El uso de Rifinah® está contraindicado cuando se administra simultáneamente con la combinación de saquinavir/ritonavir.

ADVERTENCIAS

Rifinah® es una combinación de 2 drogas, cada una de las cuales ha sido asociada con disfunción hepática.

a) Referentes a rifampicina


Los pacientes con deficiencia de la función hepática deben recibir rifampicina solo en caso de imperiosa necesidad y aún así debe ser utilizada con precaución y bajo estricta supervisión médica [controlando la función hepática, especialmente la alanino-aminotransferasa (ALT) y de la aspartato-aminotransferasa (AST) séricas antes del inicio del tratamiento, y luego cada 2 a 4 semanas]. Si se detectan signos de daño hepatocelular, rifampicina debe suspenderse inmediatamente.

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

En algunos casos puede ocurrir hiperbilirrubinemia en los primeros días del tratamiento, resultante de la competencia entre rifampicina y bilirrubina por la vía de eliminación. El hallazgo aislado de una elevación moderada de la bilirrubina y/o de las transaminasas no constituye por sí mismo una

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


 Sanofi-aventis Argentina S.A.
 Fam. Javier L. Cirrincione
 M.N. 12.502 - M.P. 16.246
 Director Técnico / Apoderado


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Fam. 2019-10884612-ADN-DGA#ANMAT
 Director Técnico
 Apoderado



140

indicación para interrumpir el tratamiento; esta decisión debe tomarse luego de repetir las pruebas de laboratorio y de evaluar la tendencia en los niveles enzimáticos, teniendo en cuenta la condición clínica del paciente.

Los pacientes deben ser atentamente controlados debido a la posibilidad de reacciones inmunológicas (inclusive anafilaxis-ver "Reacciones adversas") que pueden presentarse durante tratamiento intermitente (menos de 2 a 3 veces por semana). Advertir a los pacientes de que no interrumpan el tratamiento dado que podrían ocurrir dichas reacciones.

Reacciones ampollas graves:

Se han notificado con rifampicina casos de reacciones cutáneas ampollas 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.

b) Referentes a isoniacida

El uso de isoniacida debe ser cuidadosamente controlado en los pacientes con enfermedad hepática crónica o disfunción renal severa.

Puede desarrollarse hepatitis severa (a veces fatal) asociada con la terapia con isoniacida, aún después de muchos meses de tratamiento. El riesgo de desarrollo de hepatitis está relacionado con la edad. Por consiguiente los pacientes deben ser observados respecto de síntomas prodrómicos de la hepatitis como fatiga, debilidad, malestar, anorexia, náuseas o vómitos. Si estos síntomas ocurriesen o si se detectan signos de daño hepático, suspender la isoniacida inmediatamente pues puede causar daño hepático más severo.

La isoniacida en altas dosis puede causar convulsiones. Se debe tener en cuenta la posibilidad de un aumento en la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos.

Han sido reportados casos de reacciones cutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el uso de isoniacida (léase "Reacciones Adversas"), algunos de ellos con desenlace fatal. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y los mismos deberán ser estrechamente monitoreados. Ante la aparición de algún signo o síntoma de SSJ o NET (ej. erupciones progresivas en la piel, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el paciente debe avisar inmediatamente a su médico. La isoniacida debe ser interrumpida de forma permanente si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

PRECAUCIONES

a) Referentes a ambas drogas

Los adultos tratados contra la tuberculosis con Rifinah® deben ser sometidos a exámenes basales de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, recuento sanguíneo completo y recuento plaquetario estimado.

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

Sin embargo, ya que se observa una mayor frecuencia de hepatitis asociada con isoniacida en personas mayores de 35 años de edad, deben realizarse mediciones de las transaminasas al comienzo y por lo menos mensualmente durante todo el período del tratamiento en este grupo de edad. El consumo diario de alcohol, hepatopatías crónicas, uso de drogas intravenosas y que el

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 4 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.

IF 1919-10845612-APN-DGA#ANMAT

Farmacéutico - M.N. 12.502

Director Técnico

Apoderado

Página 18 de 38



141

paciente sea de raza hispánica o negra, son otros factores asociados con un mayor riesgo de sufrir hepatitis.

b) Referentes a rifampicina

La rifampicina tiene propiedades inductoras enzimáticas que pueden aumentar el metabolismo de sustratos endógenos, inclusive de hormonas (adrenales, tiroideas) y vitamina D. Reportes aislados han asociado una exacerbación de la porfiria con la administración de rifampicina como resultado de la inducción de la enzima delta-aminolevulínica-ácidosintetasa.

La rifampicina puede producir decoloración (amarilla, naranja, roja, marrón) de los dientes, la orina, del esputo y de las lágrimas. También las lentes de contacto blandas pueden teñirse de manera permanente. Advertir al paciente sobre estas posibilidades.

La rifampicina es un inductor bien caracterizado y potente de enzimas y transportadores que metabolizan medicamentos y, por lo tanto, podría disminuir la exposición y eficacia concomitante del fármaco (ver sección Interacciones). Por lo tanto, los pacientes deben ser informados de no tomar otros medicamentos sin consejo médico.

La rifampicina puede causar coagulopatía dependiente de vitamina K y sangrado grave (ver sección reacciones adversas). Se recomienda controlar la aparición de coagulopatía en pacientes con un especial riesgo de sangrado. La administración suplementaria de vitamina K se debe considerar cuando sea apropiado (deficiencia de vitamina K, hipoprotrombinemia).

c) Referentes a isoniacida

También se debe tener precaución en el tratamiento de ancianos o pacientes mal nutridos que pueden requerir el uso concomitante de Vitamina B6 cuando se utiliza isoniacida.

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

Interacciones con alimentos

La isoniacida posee cierta actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa. En consecuencia puede haber interacción con los alimentos que contienen tiramina (quesos, vino tinto). La diaminooxidasa también puede ser inhibida, causando una respuesta exagerada (por ej., cefaleas, sudor, palpitaciones, rubefacción, hipotensión) a los alimentos que contienen histamina (por ej., pez sierra, atún, otros peces tropicales). Los pacientes que reciben Rifinah® deben evitar los alimentos que contienen tiramina e histamina.


Interacciones medicamentosas


a) Referentes a ambas drogas

Interacciones con enzimas del citocromo P-450. La rifampicina induce y la isoniacida inhibe determinadas enzimas del citocromo P-450. En general, el impacto de los efectos competitivos de rifampicina e isoniacida en el metabolismo de las drogas que sufren biotransformación por las vías afectadas es desconocido. Por lo tanto se debe actuar con precaución al prescribir Rifinah® junto con drogas metabolizadas por el citocromo P-450. Para asegurar niveles terapéuticos adecuados en sangre, las drogas metabolizadas por estas enzimas pueden requerir ajuste de dosis tanto al inicio como al término del tratamiento concomitante con Rifinah®.

Cuando Rifinah® se administra concomitantemente con la combinación saquinavir/ritonavir, la hepatotoxicidad potencial aumenta y por lo tanto está contraindicado (léase "Contraindicaciones")

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado

Página 5 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado



b) Referentes a rifampicina

Interacciones farmacodinámicas

Cuando la rifampicina se co-administra ya sea con halotano o isoniacida, aumenta el potencial de hepatotoxicidad. Evitar el uso concomitante de rifampicina y halotano. Los pacientes en tratamiento con rifampicina e isoniacida deben ser cuidadosamente controlados por el riesgo de hepatotoxicidad.

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

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 transportadoras, y estas vías pueden ser inducidas por la rifampicina simultáneamente. Por lo tanto, la rifampicina puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de ciertos fármacos coadministrados, y tiene el potencial de prolongar interacciones farmacológicas clínicamente importantes contra 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	Comentarios
medicamentos antirretrovirales (p.ej, zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)	↓ exposición a antiretroviral	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.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Director Técnico
 Apoderado



		<p>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 posiblemente vías de P-gp.</p> <p>Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) a efavirenz en un 60% principalmente a través de la inducción de la vía de 8-hidroxicilación mediada por efavirenz CYP2B6 (Ver la sección Contraindicaciones)</p>
<p>medicamentos antivirales contra la hepatitis C (p.ej, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)</p>	<p>↓ exposición a medicamentos antivirales contra la hepatitis C</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Debe evitarse el uso simultáneo del tratamiento de los medicamentos antivirales contra la hepatitis C y la rifampicina.</p>

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009 Oct19 - Aprobado por Disposición N°


 Sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Javier L. Cirrincione
 M.N. 12.502 - M.P. 16.246
 Director Técnico / Apoderado

Página 7 de 23

 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 IF-2019-100845612-AFN-DGA#ANMAT
 Apoderado



anticonceptivos hormonales sistémicos incluyendo estrógenos y progestinas	↓ exposición a anticonceptivos	Rifampicina reduce la exposición sistémica a los anticonceptivos orales. Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales sistémicos deberán ser avisadas 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.
anticonvulsivos (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 antiarrítmicos	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%.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico - M1212-15N2
 Director Técnico
 Apoderado



SANOFI

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)	↓ 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%.
barbitúricos	↓ exposición a barbitúricos	Se ha demostrado que la 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 diazepam	Rifampicina 600 y 1200 mg diaria aumentaron el aclaramiento de diazepam en un 60% y 98%, respectivamente.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado

sanofi-aventis Argentina S.A.
IF-2019-108845612-APN-DGA#ANMAT
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado



fármacos relacionados con benzodiazepinas (p.ej, zopiclona, zolpidem)	↓ exposición a zopiclona, zolpidem	Rifampicina 600 mg diaria redujo la exposición (AUC) de zopiclona 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 redujeron 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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 10 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Apoderado

201901084562502 APN-DGA#ANMAT



147

		informes de crisis suprarrenales agudas o insuficiencia suprarrenal inducida por la combinación de rifampicina-isoniazida-etambutol o rifampicina-isoniazida en pacientes con enfermedad de Addison. En pacientes que recibieron rifampicina concomitante, el AUC de prednisona se redujo en un 48% a 66% y el aclaramiento aumentó en un 45% a 91%.
glucósidos cardiacos	↓ exposición a glucósidos cardiacos	<p>La digoxina es un sustrato de índice clínico para la actividad de la P-gp.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
clofibrato	↓ exposición a clofibrato	Rifampicina 600 mg diaria redujo significativamente las concentraciones plasmáticas en estado estacionario del metabolito circulante principal

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Javier L. Cirrincione
 M.N. 12.502 - M.P. 16.246
 Director Técnico / Apoderado

Página 11 de 23
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico M.N. 12.502
 IF 2019-108845012-APN-DGA#ANMAT
 Director Técnico
 Apoderado



SANOFI

		del clofibrato, el ácido clorofenoxisobutírico (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	En un estudio cóctel de sondeo clínico, rifampicina 600 mg diaria, aumentó el metabolismo de dapsona a través de la inducción de CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4.
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) delmoxifloxacino 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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 12 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-10884561-APN-DGA#ANMAT

Página 26 de 38



SANOFI

148

		tratamiento concomitante con rifampina.
inmunosupresores (p.ej, ciclosporina, tacrolimus)	↓ exposición a ciclosporina, tacrolimus	<p>Ciclosporina y tacrolimus son sustratos de CYP3A4 y P-gp.</p> <p>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%.</p> <p>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.</p>
irinotecan	↓ exposición al metabolito activo irinotecan	<p>El irinotecan se metaboliza ampliamente por varios sistemas enzimáticos, incluidas carboxil esterases, UGT y CYP3A4.</p> <p>Se administró rifampicina 450 mg/día a un paciente como parte de un régimen de antibióticos que incluía isoniazida (300 mg / día) y estreptomina (0,5 g / día im). Aunque no hubo cambios en la exposición (AUC) a irinotecán, la exposición (AUC) al</p>

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado

Página 13 de 23
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

Página 27 de 38



150

		metabolito activo de irinotecán disminuyó en un 20% y su metabolito glucurónico disminuyó en un 58.8%, posiblemente a través de la inducción de CYP3A4.
levotiroxina	↓ exposición a levotiroxina	Se administró 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 narcóticos	↓ exposición a analgésicos narcóticos	Se han revisado varios estudios e informes de casos entre rifampina y ambos analgésicos opiáceos.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 14 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Director Técnico
 Apoderado
 IE 2019-10884 M D 12502
 Para el 08/08/19 APN-DGA#ANMAT



151

		<p>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 70%. Rifampicina 600 mg diaria redujo la Cmax de morfina en un 41% y el AUC en un 28%. Usando el test de presión fría para determinar la sensación de dolor, la administración de rifampicina no produjo ningún efecto analgésico de la morfina.</p>
metadona	↓ exposición a metadona	<p>La metadona se metaboliza principalmente por CYP2B6 y CYP3A4.</p> <p>Rifampicina 600 mg diaria redujo la biodisponibilidad oral de la metadona del 70% al 50%.</p>
praziquantel	↓ exposición a praziquantel	<p>El praziquantel es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP.</p> <p>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%.</p>

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PII_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Javier L. Cirrincione
 M.N. 12.502 - M.P. 16.246
 Director Técnico / Apoderado

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico 0884612542
 Director Técnico
 Apoderado

Página 15 de 23



		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. 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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 16 de 23


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico, M.N. 12.502
2019-108843612-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico
Apoderado




SANOFI

		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 piridoxina se

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


 Sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farm. Javier L. Cirrincione
 M.N. 12.502 - M.P. 16.246
 Director Técnico / Apoderado


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farm. 2009-108845612-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 12.502
 Director Técnico
 Apoderado

154



SANOFI

		<p>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.</p>
--	--	--

↓ : disminución

Efectos de otros medicamentos con rifampicina

La administración concomitante de antiácidos puede reducir la absorción de rifampicina. Las dosis diarias de rifampicina deben ser administradas por lo menos 1 hora antes de la ingestión de antiácidos.

Otras interacciones con rifampicina

Se observaron concentraciones disminuidas de atovacuona y concentraciones aumentadas de rifampicina cuando las dos drogas se administran conjuntamente.

c) Referentes a isoniacida

La isoniacida inhibe el metabolismo de la carbamazepina y la fenitoína. El ácido para aminosalicílico puede aumentar la concentración plasmática y la vida media de eliminación de isoniacida por competición de enzimas acetiladoras.

Interferencia con análisis de laboratorio y de diagnóstico

Los niveles séricos terapéuticos de rifampicina pueden inhibir los métodos microbiológicos de dosificación de folato y vitamina B12 en suero. Se ha observado elevación transitoria de la bilirrubina sérica (ver "Advertencias"). Rifinah® puede deteriorar la excreción biliar de los medios de contraste usados para la visualización de la vesícula biliar debido a que compiten por la vía de excreción. Por lo tanto, se aconseja realizar estos análisis antes de la dosis matinal de Rifinah®. Pruebas para opiáceos: reactividad cruzada y falsos positivos de orina han sido reportados cuando se usó el método KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution; por ej., Abuscreen OnLine; Sistema de Diagnóstico Roche) en pacientes que reciben rifampicina. Pruebas de confirmación - como la cromatografía gaseosa/espectrometría de masa - permiten distinguir entre rifampicina y opiáceos.

Embarazo. Utilizar solo si el beneficio potencial para la mujer embarazada o fértil justifica el riesgo potencial para el feto. No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, fue informado que la rifampicina pasa la barrera placentaria. Cuando se la administra durante las últimas semanas del embarazo, la rifampicina puede causar hemorragias postnatales tanto en el recién nacido como en la madre. Para dichas hemorragias se puede indicar vitamina K.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 18 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 IP-2019-10884-2019-APN-DGA#ANMAT
 Director Técnico
 Apoderado



ISS

Lactancia. Suspender la lactancia o la droga para la madre, considerando la importancia de la medicación para esta última. La rifampicina y la isoniacida se excretan por la leche materna. La rifampicina ha mostrado potencial tumorigénico en estudios con animales.

Carcinogénesis. Rifampicina: no se dispone de datos en humanos sobre el potencial carcinogénico a largo plazo. **Isoniacida:** fue informado que induce tumores pulmonares en ciertas cepas de ratones.

Mutagenicidad. No se dispone de datos en humanos sobre el potencial mutagénico a largo plazo. No hubo evidencias de mutagenicidad causada por rifampicina en bacterias o ratones.

Teratogenicidad. No existen estudios bien controlados con rifampicina en mujeres embarazadas. En dosis altas la rifampicina mostró acción teratogénica en roedores. Aunque se ha reportado que atraviesa la barrera placentaria y aparece en cordón umbilical, el efecto de rifampicina sola o en combinación con otro antibiótico en el feto humano no es aún conocido. Fue informado que, tanto en ratas como en conejos, la isoniacida puede tener efecto embriocardiaco cuando se la administró oralmente durante la preñez; no se encontraron anomalías congénitas relacionadas a isoniacida en estudios de reproducción hechos con mamíferos (ratones, ratas, conejos).

Trastornos de la fertilidad. No se dispone de datos en humanos respecto del potencial efecto sobre la fertilidad a largo plazo.

Empleo en insuficientes hepáticos y renales. Ver "Advertencias" y "Precauciones"

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULO O REALIZACIÓN DE TAREAS PELIGROSAS

RIFINAH puede causar efectos no deseables los cuales pueden reducir la capacidad de la realización de ciertas tareas (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes deben ser informados acerca de los posibles efectos y si experimentan esos síntomas. Debería considerarse la posibilidad de no conducir o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Infrecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

a) Referentes a rifampicina Infecciones e Infestaciones

Desconocida: Colitis pseudomembranosa, influenza.

Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuente: Trombocitopenia: puede presentarse con o sin púrpura, generalmente asociada con un tratamiento intermitente. Es reversible si la droga se suspende al aparecer púrpura..

Poco frecuente: leucopenia,

Desconocida: Coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, agranulocitosis, anemia hemolítica, trastornos de coagulación dependientes de vitamina K.


Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: Reacción anafiláctica

Trastorno endócrino

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

Página 19 de 23



Trastornos metabólicos y nutricionales:

Desconocida: pérdida de apetito.

Desórdenes psiquiátricos

Desconocida: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza, mareo.

Desconocida: Se ha reportado hemorragia cerebral y muerte, al continuar administrándose o reanudado su toma luego de la aparición de púrpura.

Trastornos oculares:

Desconocida: decoloración de las lágrimas

Trastornos vasculares

Desconocida: shock, enrojecimiento, vasculitis, sangrado.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Desconocida: disnea, sibilancias, esputo decolorado.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos

Poco frecuente: diarrea

Desconocida: trastorno gastrointestinal, malestar abdominal, decoloración dental (puede ser permanente).

Trastornos hepato biliares

Desconocida: hepatitis, hiperbilirrubinemia, colestasis (ver advertencias")

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocida: Eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de reacción a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver Advertencias), reacciones cutáneas, prurito, rash prurítico, urticaria, dermatitis alérgica, penfigoide, y decoloración del sudor.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Desconocida: debilidad muscular, miopatía, dolor de huesos

Trastornos renales y urinarios

Desconocida: lesión renal aguda (por lo general debida a la necrosis tubular renal) o nefritis tubulointerstitial, cromaturia

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Desconocida: hemorragia posparto, hemorragia materno-fetal

Trastornos en el sistema reproductor y mamario

Desconocida: desórdenes menstruales

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

Página 20 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrincione
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Apoderado



157

Trastornos congénitos, familiares y genéticos
Desconocida: Porfiria

Trastornos generales y en el sitio de administración
Muy frecuente: episodios de fiebre y escalofríos
Desconocida: Edema

Investigaciones

Frecuente: incremento de bilirrubina en sangre, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de alanina aminotransferasa.

Desconocida: disminución de la presión arterial, incremento de la creatinina, incremento de la enzima hepática.

b) Referentes a Isoniacida

- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones anafilácticas.
- **Trastornos del sistema endócrino:** ginecomastia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** polineuritis que se presenta como parestesia, debilidad muscular, pérdida de reflejo de los tendones, etc. La incidencia es mayor en "acetiladores lentos". Otros efectos neurotóxicos, que son ocasionales con dosis convencionales, son las convulsiones (ver "Sobredosificación"), encefalopatía tóxica, neuritis óptica y atrofia, deterioro de la memoria y psicosis tóxica.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Síndrome de reacción a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) rash, acné, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson (ver Advertencias), dermatitis exfoliativa, pénfigo.
- **Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático** eosinofilia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia.
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis, náuseas, vómitos, distrés epigástrico.
- **Trastornos hepatobiliares** hepatitis severa, a veces fatal.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** pelagra.
- **Vasculares:** vasculitis
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Síndrome de lupus eritematoso sistémico similar
- **Trastornos generales y en el sitio de administración:** fiebre


SOBREDOSIFICACIÓN


No hay experiencia en humanos que involucre a la combinación de rifampicina e isoniacida.

a) Signos y síntomas

Rifampicina. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, cefaleas y letargo creciente aparecerán probablemente dentro de un período corto post-ingesta aguda de la medicación; puede haber también pérdida del conocimiento cuando exista daño hepático severo. Pueden aparecer aumentos transitorios de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina. La aparición de pigmentación marrón-rojiza o anaranjada en la piel, orina, transpiración, saliva, lágrimas y heces ocurre con una intensidad que será proporcional a la cantidad de droga ingerida. También fueron reportados edema facial o periorbital en pacientes pediátricos. Se han reportado hipotensión, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, convulsiones y paro cardíaco (que en algunos casos fueron fatales). La dosis letal aguda mínima o la dosis tóxica no están bien determinadas. Sin embargo, se han reportado sobredosis agudas no fatales, en adultos con dosis de 9 a 12 g de rifampicina. Se han reportado

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_say009Oct19 - Aprobado por Disposición N°


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

Página 21 de 23

Página 35 de 38



sobredosis agudas fatales en adultos con dosis de 14 a 60 g. En algunos casos fatales y no fatales hubo reporte de uso de alcohol o antecedentes de abuso de alcohol. Se han reportado sobredosis no fatales de 100 mg/kg en una o dos dosis en pacientes pediátricos, con edades entre 1 y 4 años. **Isoniacida.** La sobredosificación por isoniacida puede causar signos y síntomas dentro de los 30 primeros minutos hasta 3 horas post-ingesta de la droga. Náuseas, vómitos, mareos, defectos en el habla, visión borrosa y alucinaciones (incluyendo colores brillantes y diseños extraños) se detectan entre los primeros síntomas. En casos de marcada sobredosis, deben esperarse trastornos respiratorios y depresión del SNC que pasan rápidamente de estupor a coma profundo, simultáneamente con convulsiones severas e intratables. Acidosis metabólica severa, acetonuria e hiperglucemia son hallazgos típicos de laboratorio.

b) Tratamiento

Con urgencia se debe realizar lavaje gástrico. Luego de evacuar el contenido gástrico, la instilación de carbón activado dentro del estómago puede ayudar a adsorber la droga remanente del tracto gastrointestinal. Puede requerirse medicación antiemética para controlar las náuseas y vómitos severos. Instituir medidas de soporte intensivo (inclusive desobstrucción de las vías aéreas) y tratar los síntomas individualmente, según su aparición. En caso de sospecha de una sobredosis aguda por isoniacida, aún en pacientes asintomáticos, la administración de piridoxina (vitamina B6) por vía intravenosa debe ser considerada. En pacientes con convulsiones no controladas con piridoxina se debe administrar terapia anticonvulsivante. Administrar bicarbonato de sodio para controlar la acidosis metabólica. Se recomienda la hemodiálisis en casos refractarios; en caso de no ser posible, puede utilizarse diálisis peritoneal con diuresis forzada.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

PRESENTACION

Envases con 30, 60 y 100 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en 2110 East Galbraith Road - Cincinnati - Ohio Kansas N° 45215, E.U.A.

sanofi-aventis Argentina S.A.

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

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009Oct19 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Ciriacione
Farmacéutico
Director Técnico
Apoderado
108843612-APN-DGA#ANMAT


158




Certificado N° 35.964
Dirección Técnica: Javier L. Cirrincione, Farmacéutico
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009/Oct19 - Aprobado por Disposición N°

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_RIFINAH_PI_sav009/Oct19 - Aprobado por Disposición N°


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. Javier L. Cirrincione
M.N. 12.502 - M.P. 16.246
Director Técnico / Apoderado


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

Página 23 de 23



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-10861909- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. Rifinah.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:23:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:23:27 -03:00