



No utilizar este medicamento  
en mujeres embarazadas o  
si están buscando un embarazo

# RIFAMPICINA – ISONIAZIDA LIF

## RIFAMPICINA 300 mg – ISONIAZIDA 150 mg

Comprimidos recubiertos orales

Industria Argentina

Expendio Bajo Receta Archivada

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rifampicina .....	300 mg
Isoniazida .....	150 mg
Dióxido de Silicio Coloidal .....	4 mg
Lauril Sulfato de Sodio .....	8 mg
Croscarmelosa Sódica .....	24 mg
Manitol CD .....	157,5 mg
Celulosa Microcristalina PH 200 .....	150 mg
Estearato de Magnesio Micronizado .....	6,5 mg
Cubierta .....	19,2 mg
Oxido de Hierro Rojo .....	0,6 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tuberculostático.

Código ATC J04AM02 (Rifampicina + Isoniazida)

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacocinética

Tras la administración oral, la combinación se absorbe rápidamente y se distribuye por todos los tejidos y fluidos corporales. Si las meninges están inflamadas, importantes cantidades de rifampicina pueden entrar en el líquido cefalorraquídeo. La vida media plasmática de rifampicina es de 2-3 horas, mientras que para la isoniazida la vida media en plasma varía en menos de una hora en acetiladores rápidos hasta más de 3 horas en acetiladores lentos. La rifampicina se recicla en la circulación enterohepática y los metabolitos formados por desacetilación en el hígado se eliminan finalmente en las heces. Sin embargo, la isoniazida en gran parte se excreta en la orina dentro de las 24 horas, principalmente en forma de metabolitos inactivos.

Farmacodinamia

Rifampicina

La rifampicina inhibe la polimerasa del ARN dependiente de ADN en las células susceptibles. Específicamente interactúa con la RNA polimerasa bacteriana, pero no inhiben la enzima de mamíferos. La rifampicina inhibe la polimerasa del ARN dependiente de ADN en las células bacterianas mediante la unión de su subunidad beta, lo que impide la transcripción de ARN y su posterior traducción a proteínas. Este es el mecanismo de acción por la cual rifampicina ejerce su efecto terapéutico.

Se ha demostrado resistencia cruzada a Rifampicina sólo con otras rifamicinas.

Isoniazida

Isoniazida actúa en contra del crecimiento activo de bacilos de la tuberculosis. La isoniazida es una prodroga y debe ser activada por una enzima bacteriana catalasa-peroxidasa llamada KatG. KatG une el acil isonicotínico con NADH para formar el complejo acil isonicotínico-NADH. Este complejo se une fuertemente a la proteína reductasa conocida como inhA, bloqueando así el sustrato natural acil-enoil y la acción de la sintasa de ácidos grasos. Este proceso inhibe la síntesis de ácidos micólicos, necesarios para la pared celular de la micobacteria.

### INDICACIONES Y USOS

La combinación está indicada para el tratamiento de la tuberculosis.

Este fármaco de combinación de dosis fija no se recomienda para el tratamiento inicial de la tuberculosis o para la terapia preventiva.

### DOSIS Y ADMINISTRACION

Adultos: Los comprimidos de combinación de Isoniazida y Rifampicina a dosis fija deben administrarse diariamente en la fase de continuación para la duración total de 4 meses de la siguiente manera:

Peso (kg)	Nº de comprimidos
30-39	1
40-54	1,5
55-70	2
>70	2,5

La administración diaria debe ser dos horas después de las comidas.

Se recomienda administrar piridoxina (vitamina B6) concomitantemente en desnutridos, en aquellos pacientes con predisposición a neuropatías (diabéticos) y en adolescentes.

En general el tratamiento deberá continuar hasta haber logrado la negatividad bacteriana y evidenciarse una clara mejoría clínica.

### EFFECTOS SECUNDARIOS

Generalmente es bien tolerado a las dosis recomendadas.

**Rifampicina:** las reacciones adversas se presentan tanto para el tratamiento diario como para tratamiento intermitente que incluyen:

- Piel: Reacciones cutáneas leves y autolimitadas que no parecen ser alérgicas. Incluyen prurito y eritema con o sin erupción. Las reacciones cutáneas de hipersensibilidad son más graves.
- Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, colitis pseudomembranosa y diarrea.
- Reacciones hepáticas: Anormalidades transitorias de los ensayos de la función hepática, por ejemplo elevación transitoria de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y transaminasa sérica. Raramente hepatitis o síndrome similar a shock con involucreción hepática y ensayos de la función hepática anormales. Rifampicina puede causar hepatitis.
- Reacciones del sistema nervioso: Cefalea, fatiga, ataxia, debilidad, inhabilidad para la concentración, confusión mental, disturbios visuales.
- Reacciones Renales: Insuficiencia renal aguda generalmente debida a necrosis tubular aguda, aunque también se ha observado casos de necrosis cortical.
- Reacciones hematológicas: trombocitopenia (puede presentarse con o sin púrpura, generalmente asociada con un tratamiento intermitente. Se han presentado casos de hemorragia cerebral cuando la administración de rifampina se continuó o se reinició luego de la aparición de púrpura), leucopenia transitoria, anemia hemolítica, eosinofilia y disminución de la hemoglobina.
- Reacciones alérgicas e inmunológicas: ocasionalmente prurito, urticaria, rash, reacciones pemfigoides, eosinofilia, llagas en la boca y lengua y conjuntivitis exudativa.
- Síndrome seudogripal: caracterizado por episodios de fiebre, escalofríos, cefaleas, mareos y dolores del músculo esquelético, que aparecen en el tercero a sexto mes de tratamiento.
- Otras: edema, debilidad muscular, dolor en las extremidades, miopatía, trastornos del ciclo menstrual.

**Isoniazida:**

- Reacciones hepáticas: Elevaciones de las transaminasas séricas, bilirrubinemia, bilirrubinuria, ictericia, ocasionalmente hepatitis severa y hasta mortal.
- Reacciones del sistema nervioso: neuropatía periférica, reacción dependiente de la dosis ocurre principalmente en desnutridos y en aquellos con predisposición a neuritis (alcohólicos y diabéticos), es usualmente precedida por parestesias en los pies y manos. La incidencia es mayor en "inactivadores lentos".
- Otros efectos neurotóxicos: convulsiones, encefalopatía tóxica, neuritis óptica, daño en la memoria y sicosis tóxica.
- Reacciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor epigástrico.
- Reacciones hematológicas: agranulocitosis, anemia aplásica o sideroblástica hemolítica, trombocitopenia y eosinofilia.
- Reacciones de hipersensibilidad: fiebre, erupción cutánea (marbiliforme, macuopapular, púrpura o exfoliativa), linfadenopatías y vasculitis.
- Reacciones metabólicas y endócrinas: Deficiencia de piridoxina, hiperglucemia, acidosis metabólica y ginecomastia.
- Otras: síndrome reumático, síndrome similar a lupus eritematoso sistémico.

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

La rifampicina es un inductor muy potente de las enzimas hepáticas, es probable un ajuste de dosis del tratamiento concomitantes, los medicamentos afectados se incluyen: anticoagulantes orales (warfarina), hipoglucemiantes orales (sulfonilureas), Glucósidos cardíacos (digoxina), bloqueantes de canales de calcio (diltiazem, nifedipino, verapamilo), antiarrítmicos (disopramida, propafenona, tocinida), analgésicos narcóticos (metadona), anticonvulsivantes (fenitoína), barbitúricos (hexobarbital), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), las benzodiazepinas (diazepam), los anticonceptivos orales, xantinas (teofilina), Leprostático (dapsona), antibacterianos (cloranfenicol), antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina), b-bloqueadores (atenolol, carvedilol), inhibidores de ECA (enalapril).

La administración concomitante de antiácidos puede reducir la absorción de rifampicina, se recomienda administrar este medicamento una hora antes de la ingestión del antiácido. La isoniazida inhibe el metabolismo de ciertas drogas, un ajuste de dosis puede ser necesario si se administran conjuntamente. Los medicamentos afectados se incluyen: fenitoína, carbamazepina. El ácido para-aminosalicílico puede aumentar la concentración plasmática y la vida media de eliminación de isoniazida debido a la competencia por enzimas acetiladoras.

La isoniazida puede interferir con el control de la glucosa en la sangre y reducir la efectividad de la insulina y otros medicamentos para la diabetes. Controle sus niveles de azúcar en la sangre de cerca. Es posible que necesite un ajuste de dosis de sus medicamentos para la diabetes durante y después del tratamiento con isoniazida.

Cuando rifampicina se administra junto con halotano o isoniazida se han reportado casos de incremento en la hepatotoxicidad de los fármacos, por lo que el uso concomitante de Rifampicina y halotano debe evitarse y los pacientes en tratamiento con rifampicina e isoniazida deben ser observados cuidadosamente.

## CONTRAINDICACIONES

No administrar en caso de hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la especialidad medicinal (Rifamicinas o Isoniazida).

Está contraindicado cuando exista daño hepático previo debido a isoniazida, reacciones severas adversas debidas a isoniazida tales como fiebre medicamentosa, temblores, artritis y enfermedades hepáticas de cualquier etiología.

## PRECAUCIONES

**Rifampicina:** La rifampicina no se recomienda para la terapia intermitente, el paciente debe ser informado de la interrupción intencional o accidental del régimen de dosificación diaria debido a que se han reportado raras reacciones de hipersensibilidad renal cuando se reanudó la terapia.

La Orina, heces, saliva, esputo, sudor y lágrimas pueden ser de color rojo-naranja por la rifampicina y sus metabolitos.

Consulte a su médico si está tomando anticoagulantes orales del tipo cumarínicos. Se recomienda realizar ensayos diarios del tiempo de protombina o con una frecuencia que permita establecer y mantener las dosis requeridas de anticoagulantes.

La seguridad de los anticonceptivos orales puede verse afectada en algunos pacientes que reciben tratamiento para la tuberculosis con Rifampicina en combinación con al menos un fármaco antituberculoso.

Se debe informar a las pacientes que durante el tratamiento con Rifampicina no es conveniente emplear anticonceptivos hormonales sistémicos, sino utilizar métodos no hormonales para el tratamiento de la natalidad.

**Isoniazida:** El uso de Isoniazida deberá ser cuidadosamente monitoreado en los siguientes casos:

- Los pacientes que están recibiendo conjuntamente fenitoína (difenilhidantoína). La Isoniazida pueden disminuir la excreción de fenitoína o puede aumentar sus efectos. Para evitar la intoxicación con Fenitoína, se deberá ajustar apropiadamente la dosis de anticonvulsivante.
- Los que tomen diariamente alcohol. La ingesta diaria de alcohol puede estar asociada con una alta incidencia de hepatitis debida a isoniazida.
- Pacientes con enfermedad actual crónica hepática o disfunción renal severa.
- Se recomienda examen oftalmológico periódico durante el tratamiento con isoniazida cuando existen síntomas visuales.

## ADVERTENCIAS

La hepatitis se puede desarrollar en cualquier momento durante el tratamiento. El medicamento debe ser suspendido si las reacciones adversas como la fatiga inusual, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, orina oscura, coloración amarillenta de los ojos o la piel o dolor abdominal se desarrolla, se debe informar inmediatamente.

## EMBARAZO

**Rifampicina:** Ha sido reportado un aumento de las malformaciones congénitas, principalmente la espina bifida y paladar hincado, en la descendencia de los roedores que recibieron dosis orales de 150 a 250 mg/kg/día de rifampicina durante el embarazo. El potencial teratogénico es posible en mujeres en edad fértil deben ser evaluarse cuidadosamente los beneficios de la terapia.

Cuando se administra durante las últimas semanas del embarazo la Rifampicina puede causar hemorragias postnatales en la madre y el recién nacido, por lo que se indica el tratamiento con vitamina K.

**Isoniazida:** En ratas y conejos, isoniazida puede ejercer un efecto embriotóxico cuando se administra por vía oral durante el embarazo, se han encontrado en los estudios de reproducción en especies de mamíferos (ratones, ratas y conejos) que las anomalías congénitas no están relacionadas con isoniazida.

Isoniazida debe ser prescrito durante el embarazo sólo cuando sea terapéuticamente necesario. El beneficio de la terapia preventiva debe ser evaluado frente a un posible riesgo para el feto. Isoniazida atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna, los recién nacidos y lactantes de madres tratadas con isoniazida deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier evidencia de efectos adversos.

## SOBREDOSIS

En caso de sobredosis concurrir al Centro de Toxicología más cercano.

### Signos y síntomas

**Rifampicina:** Náuseas, vómitos, un incremento de letargo después de la ingestión, pérdida del conocimiento. Decoloración del color naranja- café rojizo en la piel, orina, sudor, saliva, lágrimas, heces es proporcional a la cantidad ingerida.

En pocas horas puede aparecer un agrandamiento hepático luego de una sobredosis severa y puede desarrollar rápidamente ictericia. El problema hepático puede ser más marcado en pacientes con daño hepático previo.

**Isoniazida:** Náuseas, vómitos, mareos, dificultad para hablar, visión borrosa, alucinaciones visuales. Con sobredosis marcadas, dificultad respiratoria y depresión del SNC, que progresa rápidamente de estupor a coma profundo, son de esperarse, junto con las convulsiones severas e intratables. Acidosis metabólica severa, acetonuria, y la hiperglucemia son hallazgos típicos de laboratorio.

## TRATAMIENTO

La vía aérea debe ser asegurada y establecerse el intercambio respiratorio adecuado.

Lavado gástrico o mezcla de carbón o activado instilar en el estómago después de la evacuación del contenido gástrico puede ayudar a absorber cualquier resto de fármaco en el tracto gastrointestinal.

Antiemético puede ser necesario para controlar las náuseas y vómitos severos.

Las muestras de sangre se deben obtener para la determinación inmediata de gases, electrolitos, urea, glucosa, etc.

La diuresis osmótica forzada se debe iniciar temprano y se debe continuar por algunas horas después de la mejoría clínica para acelerar la eliminación renal de la droga y evitar la recaída. Drenaje biliar puede estar indicado en caso de deterioro grave de la función hepática que dura más de 24-48 horas.

## ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original y protegido de la luz.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

## PRESENTACIÓN

Rifampicina 300 mg + Isoniazida 150 mg comprimidos recubiertos. Envases que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200, 250, 300, 500, 1000 unidades, siendo las seis (6) últimas presentaciones de uso Hospitalario exclusivo.

## LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO S.E.

French 4950 -Pcia. de Santa Fe – C.P.3000 -Tel./Fax: 0342 4579233/31

Dirección Técnica: Farm. María Cecilia Selis – Matrícula Nacional N°: 12.024

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

Resolución Provincial N° 2917/18 - Fecha de última revisión autorizada: Diciembre/2018