



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

RIFAMPICINA - ISONIAZIDA - PIRAZINAMIDA LIF

Rifampicina 150 mg - Isoniazida 75 mg - Pirazinamida 400 mg

Comprimidos recubiertos orales

Industria Argentina

Expendio Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rifampicina	150mg
Isoniazida	75mg
Pirazinamida	400mg
Dioxido de Silicio Coloidal	4mg
Lauril Sulfato de Sodio	8mg
Croscarmelosa Sódica	24mg
Manitol CD	158mg
Celulosa Microcristalina PH 200	24 mg
Estearato de Magnesio Micronizado	7mg
Cubierta	20,4mg
Oxido de Hierro Rojo	0,6 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tuberculostático.

Código ATC J04AM05 (Rifampicina + Pirazinamida + Isoniazida)

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacocinética

Rifampicina

Después de la ingestión de rifampicina, en dos a cuatro horas ésta alcanza cifras máximas en plasma. Luego de la absorción por las vías gastrointestinales, se elimina rápidamente por bilis y se inicia la circulación enterohepática, en donde el fármaco es desacetilado de manera progresiva, al grado que después de seis horas prácticamente todo el antibiótico en la bilis se encuentra en la forma desacetilada. La vida media plasmática de rifampicina es de 2-3 horas y aumenta en caso de disfunción hepática. La rifampicina se distribuye por todo el organismo y aparece en cifras eficaces en muchos órganos y líquidos corporales, incluido el LCR. Se excreta por orina en un 30 % y por las heces un 60-65 %.

Isoniazida

Después de la ingestión la isoniazida se absorbe fácilmente. La isoniazida difunde fácilmente en todos los líquidos y células corporales y es detectable en cantidades importantes en líquidos pleural y de ascitis, las cifras en líquido cefalorraquídeo son semejantes a las del plasma. La vida media en plasma varía en menos de una hora en acetiladores rápidos hasta más de 3 horas en acetiladores lentos. El 75 a 95 % de la dosis de isoniazida se excreta en la orina en término de 24 hs, principalmente en forma de metabolitos inactivos.

Pirazinamida

Se absorbe satisfactoriamente en vías gastrointestinales y se distribuye en todo el cuerpo. La pirazinamida se hidroliza hasta generar ácido pirazinoico, y éste es hidroxilado a ácido 5-hidroxipirazinoico que es el principal producto de excreción. Se excreta por orina.

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 acilisonicotínicocon NADH para formar el complejo acilisonicotínico -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.

Pirazinamida

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la pirazinamida.

Pirazinamida es bactericida sobre Mycobacterium tuberculosis en valores ácidos de pH, pero no a pH neutro.

Las cepas de Mycobacterium tuberculosis excretan una enzima, la pirazinamida que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida: estudios "in vitro" han puesto de manifiesto que el ácido pirazinoico reduce el pH a un nivel que impide el crecimiento de la M. tuberculosis. La pirazinamida exhibe una acción bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en el lugar infectado y de la susceptibilidad del microorganismo.

Si se usa el medicamento solo, surge rápidamente resistencia.

INDICACIONES Y USOS

Está indicada en la fase inicial del tratamiento de tuberculosis pulmonar. Durante esta fase, que debe durar dos meses, debe ser administrado de manera diaria y continua.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Esta combinación se administra durante la fase inicial del tratamiento de la tuberculosis durante 2 meses,junto con otros medicamentos antituberculosos de la siguiente manera:

Peso (kg)	Nº de comprimidos
30-39	2
40-54	3
55-70	4
>70	5

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

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.
- Síndromeseudogripal: caracterizado por episodios de fiebre, escalofríos, cefaleas, mareos y dolores del musculo 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, macuopopular, 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.

Pirazinamida:

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia.
- Reacciones hepáticas: la hepatotoxicidad está relacionada con las dosis y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. Pirazinamida puede causar daño hepático con hepatitis fulminante.

- Reacciones hematológicas: trombocitopenia y anemia sideroblástica con hipersensibilidad eritroide, vacuolación de eritrocitos e incremento de la concentración de hierro sérico.

- Músculo esquelético: artralgia leve y mialgias se han observado frecuentemente.

- Reacciones de hipersensibilidad: Rash, urticaria, prurito.

- Otras: fiebre, porfiria, disuria, nefritis intersticial

INTERACCIONES

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 (sulfonilúreas), Glucósidos cardíacos (digoxina), bloqueantes de canales de calcio (diltiazem, nefedipino, verapamilo), antiarrítmicos (disopramida, propafenona, tocinaina), 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 **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. Concentración disminuida por: glucocorticoides.

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.

Pirazinamida

Disminuye acción uricosúrica de: probenecid.

Disminuye nivel plasmático de: rifampicina.

CONTRAINDICACIONES

La combinación está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rifampicina, isoniazida, pirazinamida, o cualquiera de los componentes de la formulación.

Otras contraindicaciones incluyen a pacientes con daño hepático severo, las reacciones adversas graves a la isoniazida, tales como fiebre medicamentosa, escalofríos, y la artritis.

La combinación está contraindicada en los pacientes con enfermedad hepática aguda de cualquier etiología, pacientes con gota aguda.

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.

Pirazinamida

Debido a que pirazinamida se ha encontrado en pequeñas cantidades en la leche materna. Por lo tanto, se aconseja ser utilizar la combinación con precaución en madres lactantes, teniendo en cuenta la relaciónriesgo-beneficio.

Pacientes con insuficiencia hepática, monitorizar. Pacientes con insuficiencia renal y gota (riesgo de hiperuricemia). Diabetes. Porfiria. No recomendado en niños. Suspender si aparece hepatotoxicidad.

USO

La combinación debe usarse con precaución ya que puede causar,

1. Hepatotoxicidad debido a la rifampicina.

2. Coloración de la orina debido a la rifampicina.

3. Insuficiencia renal y hepática debido a la isoniazida y pirazinamida.

EMBARAZO

Rifampicina: Ha sido reportado un aumento de las malformaciones congénitas, principalmente la espina bífida y paladar hundido, 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.

Pirazinamida: No se han llevado a cabo estudios de teratogenicidad, se deberá administrar durante el embarazo sólo si es realmente necesaria. La pirazinamida se excreta a la leche materna en pequeñas cantidades, por lo tanto se deberá administrar en las mujeres que den de amamantar cuando los beneficios superen a los riesgos potenciales.

SOBREDOSIS

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

Signos y síntomas

Rifampicina: Náuseas, vómitos y 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.

Pirazinamida: Se ha informado un caso de sobredosis en donde se desarrollaron anomalías en los ensayos de la función renal.

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 150 mg + Isoniazida 75 mg + Pirazinamida 400 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