

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rimactazid
150 mg/75 mg, compressa rivestita con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene rifampicina 150 mg e isoniazide 75 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
La compressa è rosa scuro, rotonda e biconvessa.
Dimensioni: diametro (9,5 ± 0.4 mm) 9,1-9,9 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per la fase di mantenimento del trattamento della tubercolosi, secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Devono essere tenute in considerazione anche le altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antitubercolari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Rimactazid deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento della tubercolosi.

La dose raccomandata e gli schemi di dosaggio per Rimactazid sono basati sulle linee guida dell'OMS:

- Compresse in associazione a dosi fisse per il trattamento della tubercolosi; WHO/CDS/CPC/TB/99.267, 1999.
- Il rationale per la prescrizione di compresse in associazione a dosi fisse per il trattamento della tubercolosi; Bollettino dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 2001, 79: 61-68.
- Consultazione informale sull'associazione a dosi fisse di 4 farmaci, Ginevra 2001.

Linea guida sul trattamento della tubercolosi, 4^a Ed. WHO/HTM/TB/2009, 420.

Queste dosi e schemi di dosaggio possono differire dalle raccomandazioni sull'uso di agenti antitubercolari presenti in altre linee guida ufficiali.

Rimactazid è un prodotto costituito da una associazione a dosi fisse destinata all'uso nella fase di mantenimento del trattamento antitubercolare. Rimactazid deve essere somministrato giornalmente per tutti i 4 mesi della fase di mantenimento del trattamento.

Rimactazid è un prodotto, costituito da una associazione a dosi fisse, che deve essere utilizzato solamente quando il rapporto fisso di rifampicina 150 mg e isoniazide 75 mg, consente il trattamento di un singolo paziente, in linea con le raccomandazioni ufficiali e la pratica clinica.

Tabella 1: Farmaci antitubercolari essenziali raccomandati dall'OMS

Farmaco essenziale	Abbreviazione	Dosaggio raccomandato (intervallo di dosi), mg/kg Giornaliero

Isoniazide	H	5 (4-6)
Rifampicina	R	10 (8-12)
Pirazinamide	Z	25 (20-30)
Streptomina	S	15 (12-18)
Etambutolo	E	15 (15-20)

Modo di somministrazione

Le compresse di Rimactazid sono somministrate per via orale. Le compresse devono essere prese come dose singola (il numero delle compresse dipende dal peso corporeo del paziente, vedere tabella 2), a digiuno almeno 1 ora prima dei pasti.

Tabella 2: Regimi terapeutici raccomandati dall'OMS espressi come numero di compresse con combinazioni a dosi fisse di farmaci antitubercolari in pazienti adulti

			Durata	Peso corporeo del paziente (in kg)			
				30-39	40-54	55-70	> 70
Fase iniziale - giornaliera							
sia	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 mesi	2	3	4	5
o (1)	Rimcure	HRZ (75 mg+150 mg+400 mg) ¹	2 mesi	2	3	4	5
o (2)	Rimstar + S	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) + S (flaconcino da 1 g) ²	2 mesi	2 0.5	3 0.75	4 1	5 1
	<i>e (a seguire)</i>						
	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	1 mese	2	3	4	5
Fase di mantenimento - giornaliera							
sia	Rimactazid	HR (75 mg+150 mg)	4 mesi	2	3	4	5
o	Farmaci separati	HE (150 mg+400 mg)	6 mesi	1.5	2	3	3
o (2)	Rimactazid + E	HR (75 mg+150 mg) + E (400 mg) ²	5 mesi	2 1.5	3 2	4 3	5 3

¹ In pazienti, affetti da tubercolosi polmonare non-cavitaria, negativa allo striscio, noti per essere HIV negativi, pazienti per i quali è nota l'infezione ad opera di bacilli totalmente sensibili al farmaco e bambini piccoli con tubercolosi primaria

² In pazienti affetti da Tubercolosi polmonare, positiva allo striscio dell'espettorato, precedentemente trattata: recidiva; trattamento dopo interruzione, trattamento dopo insuccesso, in accordo con la categoria II delle Raccomandazioni OMS.

Nei casi di tubercolosi cronica o resistente al trattamento farmacologico con politerapia (ancora positiva allo striscio sull'espettorato dopo un ri-trattamento controllato), per questa categoria di pazienti (Categoria IV delle raccomandazioni OMS), si ritiene opportuno l'utilizzo di specifici protocolli individualizzati o standardizzati.

Uso in pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg:

Rimactazid non ha un dosaggio adatto al trattamento di pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica Rimactazid non ha un dosaggio adatto al trattamento di bambini con peso corporeo inferiore a 30 kg. Rimactazid non va somministrato ai bambini di età inferiore a 6 anni, a causa del rischio di aspirazione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani :

Non è necessario un regime terapeutico speciale, ma vanno tenute in considerazione la eventuale concomitanza di insufficienza epatica e/o renale. Potrebbe essere utile una integrazione a base di piridossina (vitamina B6).

Insufficienza epatica:

Rimactazid deve essere utilizzato con cautela e sotto stretto controllo medico nei casi di funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4). Rimactazid non va somministrato in pazienti con anamnesi di epatite indotta da farmaco e in pazienti con patologie epatiche acute (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale:

Rimactazid deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 25-60 ml/min, vedere paragrafo 4.4). Rimactazid non va somministrato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 25 ml/min, vedere paragrafo 4.3).

Interruzione del trattamento

Se il trattamento di mantenimento con Rimactazid viene interrotto per qualsiasi motivo, inclusa la mancata compliance, un prodotto costituito da una associazione a dosi fisse di farmaci come Rimactazid non deve essere utilizzato per la ripresa del trattamento.

Rifampicina e isoniazide devono essere somministrati separatamente per la ripresa del trattamento, perché la rifampicina deve essere reintrodotta a un dosaggio inferiore. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali riguardanti una appropriata ripresa del trattamento con agenti antitubercolari.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota o sospetta alle rifamicine, all'isoniazide e/o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi di epatite indotta da farmaco e patologie epatiche acute, indipendentemente dall'origine.

Porfiria.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 25 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante di voriconazolo e inibitori delle proteasi, eccetto ritonavir, se somministrato al dosaggio pieno o 600 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Quando è noto il fenotipo di acetilazione, i pazienti con acetilazione estremamente veloce o estremamente lenta devono assumere i due principi attivi separatamente, al fine di facilitare l'aggiustamento della dose di isoniazide.

Rimactazid deve essere sospeso immediatamente se si verificano reazioni di ipersensibilità acuta grave, quali trombocitopenia, porpora, anemia emolitica, dispnea e attacchi di tipo asmatico, shock o insufficienza renale, in quanto questi sono effetti collaterali che la rifampicina può provocare in casi eccezionali. I pazienti che sviluppano tali reazioni non devono essere mai più trattati con rifampicina.

Rimactazid deve essere sospeso se compaiono altri segni di ipersensibilità, quali febbre o reazioni cutanee. Per ragioni di sicurezza, il trattamento non deve essere continuato o ripreso con rifampicina.

Rimactazid non va somministrato nei bambini di età inferiore a 6 anni, per via del rischio di aspirazione.

Rimactazid non ha un dosaggio adatto al trattamento di pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg.

Precauzioni

Le precauzioni per l'uso di Rimactazid sono le stesse valide per la somministrazione di rifampicina e isoniazide come singoli principi attivi.

Ai pazienti va fornita l'informazione di evitare l'interruzione del trattamento.

Grave insufficienza epatica, denutrizione, alcolismo

Rifampicina e isoniazide sono metabolizzate nel fegato. Livelli di transaminasi elevati, sopra il limite superiore alla norma (ULN), si riscontrano comunemente. La disfunzione epatica, che può evidenziarsi nelle prime settimane di trattamento, ritorna solitamente entro i valori normali spontaneamente, senza interruzione del trattamento, e di solito entro il terzo mese di trattamento.

Con rifampicina, sebbene si verifichino comunemente lievi aumenti degli enzimi epatici, ittero clinico o evidenze di epatite sono rari. Nei pazienti che assumono sia isoniazide che rifampicina, un modello colestatico con fosfatasi alcalina elevata suggerisce che la rifampicina è l'agente causale, mentre un aumento delle transaminasi potrebbe essere causato da isoniazide o rifampicina, o dalla combinazione di entrambi i farmaci.

I pazienti con funzionalità epatica compromessa devono essere trattati con cautela e tenuti sotto stretto controllo medico.

In questi pazienti, occorre effettuare un attento controllo della funzionalità epatica, soprattutto della transaminasi glutammico-piruvica (SGPT/ALAT) e della transaminasi glutammico ossalacetica sieriche (SGOT/ASAT), prima della terapia e ripetere tale controllo a intervalli settimanali o quindicinali durante la terapia. Rimactazid deve essere sospeso se compaiono segnali di danno epatocellulare.

Un moderato aumento della bilirubina e/o dei livelli di transaminasi non è in sé un indicatore sufficiente per interrompere il trattamento; piuttosto la decisione deve essere presa dopo ripetizione dei tests di funzionalità epatica, osservato l'andamento dei valori e considerato gli stessi in relazione alle condizioni cliniche del paziente.

Si raccomanda l'interruzione del trattamento con isoniazide in presenza di ittero clinico o di livelli di transaminasi superiori a 3 volte il limite ULN (limite superiore della norma). L'associazione a dosi fisse di farmaci, Rimactazid, deve essere sostituita da formulazioni contenenti i componenti singoli di rifampicina e isoniazide, al fine di facilitare il trattamento in queste condizioni cliniche.

E' raccomandata l'interruzione del trattamento con rifampicina è se la funzionalità epatica non ritorna normale o se le transaminasi superano di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). L'associazione a dosi fisse di farmaci, Rimactazid, deve essere sostituita da formulazioni contenenti i componenti singoli, al fine di facilitare il trattamento in queste condizioni cliniche.

L'uso di isoniazide nei pazienti affetti da patologie croniche del fegato deve essere attentamente monitorato. Gravi epatiti, talvolta letali, causate da isoniazide, possono insorgere anche dopo molti mesi di trattamento. Epatotossicità associata alla terapia con isoniazide (che si ritiene dovuta al metabolita diacetilidrazina) è rara nei pazienti fino a 20 anni di età, ma diventa più comune con l'aumentare dell'età fino a raggiungere una incidenza fino al 3% nei pazienti che superano i 50 anni. L'incidenza di epatotossicità grave può essere minimizzata attraverso un attento monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere monitorati in relazione alla comparsa di sintomi prodromici di epatite, quali senso di affaticamento, debolezza, malessere, anoressia, nausea o vomito. Se compaiono questi sintomi o se vengono rilevati segni di danno epatico, il trattamento deve essere immediatamente interrotto. Continuare ad assumere Rimactazid in questi casi può portare a forme più gravi di danno epatico.

Nei pazienti con patologia epatica cronica, così come negli alcolisti cronici e nei pazienti denutriti, i benefici terapeutici del trattamento con Rimactazid devono essere valutati rispetto ai possibili rischi.

Qualora si consideri necessario il trattamento antitubercolare, può risultare importante modificare il dosaggio di rifampicina e isoniazide. e Rimactazid non deve essere utilizzato in tali pazienti perché l'aggiustamento della dose può essere realizzato solo somministrando rifampicina e isoniazide separatamente.

Per pazienti denutriti o anziani, può essere utile un'integrazione di piridossina (vitamina B6), perché l'isoniazide ad alti dosaggi può provocare una carenza di piridossina (vitamina B6).

Insufficienza renale grave

Nell'insufficienza renale grave, l'eliminazione dell'isoniazide può essere rallentata con conseguente esposizione sistemica più elevata, cosa che può provocare un aumento degli eventi avversi. Rimactazid deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 25-60 ml/min).

Ematologia

Deve essere controllata la conta ematica completa durante un trattamento prolungato e in pazienti con disturbi epatici. La rifampicina deve essere definitivamente interrotta se si evidenziano trombocitopenia o porpora.

Diabete mellito

È stata evidenziata una maggiore difficoltà nel controllo del diabete mellito quando a questi pazienti si somministra isoniazide.

Epilessia

I pazienti affetti da disturbi convulsivi devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante il trattamento con Rimactazid, per via degli effetti neurotossici dell'isoniazide.

Neuropatia

Occorre osservare cautela nei soggetti affetti da nevrite periferica. È necessario prevedere esami neurologici regolari, con particolare attenzione ai pazienti con anamnesi di abuso di alcool. L'uso di piridossina (vitamina B6) può prevenire o ridurre la neuropatia dovuta al trattamento con isoniazide, soprattutto negli anziani e in pazienti denutriti. La piridossina deve essere somministrata in accordo con le linee guida ufficiali.

Contracezione

Devono essere utilizzati sistemi contraccettivi supplementari non ormonali per impedire la possibilità di una gravidanza durante il trattamento con rifampicina (vedere paragrafo 4.5).

Alcool

I pazienti devono astenersi dal consumo di alcool durante il trattamento con Rimactazid.

Analisi di laboratorio

La conta ematica completa e i tests di funzionalità epatica (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT), devono essere effettuati prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento.

Contemporanea somministrazione di altri farmaci

La rifampicina è un potente induttore del sistema del citocromo P450 e può aumentare il metabolismo dei farmaci somministrati contemporaneamente, con conseguenti livelli plasmatici subterapeutici e mancanza di efficacia. I farmaci eliminati attraverso il metabolismo epatico devono essere utilizzati contemporaneamente a Rimactazid solo se i livelli plasmatici o la risposta clinica/effetti indesiderati possono essere monitorati e il dosaggio può essere adeguatamente regolato (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere evitata la contemporanea somministrazione dei seguenti prodotti medicinali con Rimactazid: nevirapina, simvastatina, contraccettivi orali e ritonavir (se somministrato a bassi dosaggi come "rinforzo" potrebbe verificarsi una marcata riduzione della concentrazione plasmatica) (vedere paragrafo 4.5).

Rifampicina presenta proprietà di induzione enzimatica che possono potenziare il metabolismo dei substrati endogeni, inclusi gli ormoni surrenalici, gli ormoni tiroidei e la vitamina D. Segnalazioni isolate sono state associate all'esacerbazione di porfiria con la somministrazione di rifampicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Influenza di altri medicinali su Rimactazid

Gli antiacidi riducono la biodisponibilità di rifampicina e isoniazide. Per evitare questa interazione, Rimactazid deve essere assunto almeno 1 ora prima degli antiacidi. I corticosteroidi possono ridurre i livelli plasmatici di isoniazide, aumentando la relativa eliminazione (clearance) metabolica e/o renale.

Influenza di Rimactazid su altri medicinali

La rifampicina è il più potente induttore del sistema del citocromo P450 (CYP450), in particolare delle due sottofamiglie CYP3A e CYP2C, che rappresentano più dell'80% degli isoenzimi del CYP450. Pertanto, la rifampicina può aumentare il metabolismo di numerosi medicinali somministrati contemporaneamente, che vengono metabolizzati – parzialmente o totalmente – da queste due sottofamiglie di CYP450. Inoltre, la rifampicina induce anche UDP-glucuroniltransferasi, un altro enzima coinvolto nel metabolismo di diversi medicinali. Ciò può produrre livelli plasmatici subterapeutici dei medicinali somministrati contemporaneamente, con conseguente effetto ridotto o addirittura una perdita dell'effetto. L'isoniazide inibisce il metabolismo di alcuni medicinali, provocando un aumento delle concentrazioni plasmatiche.

Inoltre, alcuni medicinali sono influenzati in maniera opposta dalla rifampicina e dall'isoniazide, ad es. fenitoina, warfarina e teofillina. L'effetto netto non può essere previsto e può modificarsi nel corso del tempo.

I farmaci che vengono eliminati attraverso il metabolismo epatico devono essere somministrati contemporaneamente a Rimactazid solo se le concentrazioni plasmatiche o la risposta clinica/effetti indesiderati possono essere monitorati e il dosaggio può essere adeguatamente regolato. Deve essere effettuato un monitoraggio regolare durante la terapia con Rimactazid e per 2-3 settimane dopo l'interruzione della terapia.

Gli effetti della induzione enzimatica della rifampicina raggiungono un picco entro 10 giorni, e diminuiscono gradualmente nell'arco di 2 o più settimane dopo l'interruzione del trattamento con rifampicina; questi elementi devono essere tenuti in considerazione se si aumenta il dosaggio di altri medicinali durante il trattamento con Rimactazid.

Nel considerare l'impatto di Rimactazid sulle concentrazioni di altri medicinali somministrati contemporaneamente, si raccomanda quanto segue:

Interazioni con rifampicina:

Deve essere evitata la contemporanea somministrazione di Rimactazid con i seguenti prodotti medicinali: voriconazolo e inibitori delle proteasi, eccetto ritonavir se somministrato a dosaggio intero o 600 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere evitata la contemporanea somministrazione di Rimactazid con i seguenti prodotti medicinali: nevirapina, simvastatina, contraccettivi orali e ritonavir (se somministrato a bassi dosaggi come "rinforzo", potrebbe verificarsi una marcata riduzione della concentrazione plasmatica) (vedere paragrafo 4.4).

Opportune precauzioni d'impiego, quali il monitoraggio di specifici parametri o una accurata sorveglianza clinica, devono essere intraprese in caso di contemporanea somministrazione di Rimactazid con i seguenti medicinali:

- Analgesici (per es. metadone, analgesici narcotici, morfina, etoricoxib, rofecoxib)
- Antiaritmici (disopiramide, mexiletina, chinidina, propafenone, tocainide, lorcaïnide)
- Antibatterici (per es. cloramfenicolo, claritromicina, dapsone, doxiciclina, fluorochinoloni, telitromicina, linezolid, acido p-aminosalicilico)
- Anticoagulanti (per es. cumarinici)
- Antidiabetici
- Antiepilettici (per es. fenitoina, tiagabina, carbamazepina)
- Antifungini (per es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, terbinafina)
- Antipsicotici (per es. aloperidolo, clozapina, aripiprazolo)
- Antivirali (per es. saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, opinavi, nevirapina, zidovudina)
- Ansiolitici e ipnotici (per es. diazepam, benzodiazepine, buspirone, zopiclone, zolpidem, zaleplon)
- Atovaquone
- Barbiturici (per es. esobarbital)
- Beta-bloccanti (per es. bisoprololo, propranololo, metoprololo, carvedilolo (a causa del suo uso in caso di insufficienza cardiaca e il suo basso margine terapeutico in questa indicazione))
- Antagonisti dei canali del calcio (per es. diltiazem, nifedipina, verapamil, nimodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina)
- Corticosteroidi

- Glicosidi cardiaci (digitossina, digossina)
- Cimetidina
- Clofibrato
- Citotossici (per es. imatinib, definiti, irinotecan)
- Diuretici (per es. eplerenone)
- Estrogeni, progesterone
- Fexofenadina
- Antagonisti ormonali (antiestrogeni per es. tamoxifene, toremifene; gestrinone)
- Agenti immunosoppressivi (per es. ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, leflunomide, azatioprina)
- Losartan, imidapril, enalapril
- Praziquantel
- Chinina
- Antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃ (per es. ondansetron, tropisetron)
- Statine metabolizzate dal CYP 3A4 (per es. simvastatina)
- Fluvastatina
- Contraccettivi ormonali sistemici
- Teofillina
- Ormone tiroideo (per es. levotiroxina)
- Antidepressivi triciclici (per es. amitriptilina, nortriptilina)

Interazioni con isoniazide:

Opportune precauzioni d'impiego, quali il monitoraggio di specifici parametri o una accurata sorveglianza clinica, devono essere intraprese in caso di contemporanea somministrazione di Rimactazid con i seguenti medicinali: anestetici alogenati volatili, glucocorticoidi, ketoconazolo, fenitoina, pirazinamide, stavudina, carbamazepina, benzodiazepine, etosuccimide, teofillina.

La rifampicina può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali e le pazienti trattate con Rimactazid devono utilizzare un metodo di contraccezione non ormonale.

Il vaccino antitifico orale può essere inattivato dalla contemporanea somministrazione di antibiotici.

Devono essere evitati i cibi con alto contenuto di tiramina o di istamina. L'isoniazide può inibire le monoammino-ossidasi e le diammino-ossidasi. L'assunzione di cibi contenenti tiramina (es. formaggio, vino rosso) o istamina (es. tonno) può provocare mal di testa, palpitazioni, arrossamenti, ecc.

La rifampicina può ritardare l'escrezione biliare dei mezzi di contrasto durante un esame radiografico alla cistifellea.

I tests microbiologici utilizzati per determinare le concentrazioni plasmatiche di acido folico e cianocobalamina (vitamina B12) non possono essere utilizzati durante il trattamento con rifampicina, in quanto la rifampicina compete con la bilirubina e la BSF. Per evitare reazioni falsamente positive, il test alla BSF deve essere effettuato al mattino prima della somministrazione di rifampicina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il trattamento deve essere considerato caso per caso, dopo aver valutato il beneficio della associazione di medicinali. Di conseguenza, Rimactazid potrebbe essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Rifampicina

Con dosaggi molto alti negli animali rifampicina ha mostrato di avere effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi ben controllati con rifampicina in donne in gravidanza. Sebbene sia stato riportato che rifampicina attraversa la barriera placentare e si ritrova nel cordone, l'effetto della rifampicina, da sola o in combinazione con altri farmaci antitubercolari, sul feto umano non è noto. Pertanto, rifampicina deve essere utilizzata in donne in gravidanza o in donne in età fertile solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

La somministrazione di rifampicina durante le ultime settimane di gravidanza può causare emorragia postnatale nella madre e nel neonato.

Isoniazide

Sulla base di dati limitati, non è stata osservata una maggiore frequenza delle malformazioni congenite rispetto alla frequenza prevista in una popolazione normale. L'isoniazide attraversa la placenta. L'isoniazide può esercitare effetti neurotossici sul bambino. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

- In caso di esposizione durante il terzo trimestre, si raccomanda la somministrazione orale, alla madre, di fitomenadione (vitamina K), durante l'ultimo mese di gravidanza e la somministrazione neonatale immediatamente dopo il parto, perché la rifampicina può provocare emorragia materna o neonatale.
- È raccomandata, durante la gravidanza, una integrazione di piridossina (vitamina B6), perché l'isoniazide potrebbe esercitare effetti neurotossici sul bambino.

Allattamento

Rifampicina e isoniazide passano nel latte materno, ma non sono stati osservati effetti avversi sui lattanti. L'allattamento al seno, comunque, deve essere evitato, data la possibilità teorica di effetti neurotossici dovuti all'isoniazide.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rimactazid influisce minimamente o moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Stime della frequenza:	<i>Comune:</i> > 1/100
	<i>Non comune:</i> ≥ 1/1.000 e ≤ 1/100
	<i>Raro:</i> ≥ 1/10.000 e ≤ 1/1.000
	<i>Molto raro:</i> < 1/10.000

Effetti indesiderati della rifampicina che potrebbero verificarsi durante la terapia quotidiana continua o intermittente

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Raro:</i> Leucopenia transitoria, eosinofilia, agranulocitosi. Trombocitopenia e porpora trombocitopenica si evidenziano più frequentemente con la terapia intermittente che non con il trattamento quotidiano continuo, durante il quale si verificano solo in casi molto rari. Quando la somministrazione di rifampicina è proseguita dopo la comparsa di porpora, sono stati riportati casi di emorragia cerebrale e letali. (vedere paragrafo 4.4). Emolisi, anemia emolitica. È stata anche riportata coagulazione intravascolare disseminata.
Patologie endocrine	<i>Raro:</i> Disturbi mestruali (in casi estremi amenorrea); induzione di crisi in pazienti affetti da morbo di Addison (vedere paragrafo 4.5)
Disturbi psichiatrici	<i>Raro:</i> Confusione mentale, psicosi.
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Stanchezza, sonnolenza, mal di testa, sensazione di testa vuota, capogiri <i>Raro:</i> Atassia, debolezza muscolare, miopatia.
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> Arrossamento degli occhi, alterazione permanente del colore delle lenti a contatto morbide <i>Raro:</i> Disturbi visivi, segnali e sintomi gravi, quali, ad es., congiuntivite essudativa
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> Anoressia, nausea, dolori addominali, gonfiore

	<i>Raro:</i> Vomito o diarrea, episodi isolati di gastrite erosiva e colite pseudomembranosa, pancreatiti.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Vampate, prurito con o senza rash cutaneo, orticaria <i>Raro:</i> Reazioni cutanee gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson e reazioni di ipersensibilità generalizzata, ad es. dermatite esfoliativa, sindrome di Lyell e reazioni pemfigoidi
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> Aumento asintomatico degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4). <i>Raro:</i> Epatite o ittero, induzione di porfiria (vedere paragrafo 4.3)
Patologie renali e urinarie	<i>Raro:</i> Sono stati segnalati aumenti dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e dell'acido urico nel siero. È stata segnalata insufficienza renale acuta dovuta a emoglobinuria, ematuria, nefrite interstiziale, glomerulonefrite e necrosi tubulare.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> Colorazione rossastra dei liquidi e delle secrezioni corporee, quali urina, espettorato, liquido lacrimale, feci, saliva e sudore. <i>Raro:</i> Collasso, shock, edema

Effetti indesiderati della rifampicina che si verificano principalmente durante la terapia intermittente o alla ripresa del trattamento dopo un'interruzione temporanea

Nei pazienti che assumono rifampicina con schemi di dosaggio diversi da quelli giornalieri o in pazienti che riprendono il trattamento dopo un'interruzione temporanea, si può sviluppare una sindrome simile a quella influenzale, molto probabilmente di origine immunopatologica. Tale sindrome è caratterizzata da febbre, brividi e, spesso, mal di testa, vertigini e dolori muscolo-scheletrici. In rari casi questa "sindrome simil-influenzale" può essere seguita da trombocitopenia, porpora, dispnea, attacchi di tipo asmatico, anemia emolitica, shock e insufficienza renale acuta. Tali gravi complicanze possono, comunque, presentarsi improvvisamente, senza essere precedute dalla "sindrome simil-influenzale", in particolare alla ripresa del trattamento dopo interruzione temporanea o quando la rifampicina è somministrata una volta alla settimana ad alte dosi (≥ 25 mg/kg) (vedere paragrafo 4.4). Quando rifampicina è somministrata a basse dosi (600 mg) 2-3 volte a settimana, la sindrome si verifica meno frequentemente, la sua incidenza quindi può essere paragonabile a quella osservata durante la quotidiana somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati dell'isoniazide

Patologie emolinfopoietiche	<i>Raro:</i> Eosinofilia, trombocitopenia, anemia (emolitica, sideroblastica) <i>Molto raro:</i> Agranulocitosi
Patologie endocrine	<i>Raro:</i> Isoniazide può interferire con il metabolismo epatico di diversi ormoni, cosa che può portare a disturbi mestruali, ginecomastia, sindrome di Cushing, pubertà precoce, iperglicemia e diabete difficilmente controllabile, acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	<i>Raro:</i> Psicosi, iperattività, euforia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Neuropatia periferica (dipendente dalla dose e più comune in pazienti denutriti, alcolisti, acetilatori lenti e diabetici), di solito preceduta da parestesia ai piedi e alle mani (vedere paragrafo 4.4)

Raro: Danno al nervo ottico (vedere paragrafo 4.4), convulsioni, capogiri, stordimento, mal di testa, encefalopatia tossica. Dosaggi elevati possono aumentare la frequenza delle crisi nei soggetti epilettici (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea, vomito, sofferenza epigastrica
Molto raro:: Pancreatiti

Patologie epatobiliari

Comune: Disturbi della funzionalità epatica (di solito aumento lieve e transitorio delle transaminasi sieriche). I sintomi prodromici più comuni sono anoressia, nausea, vomito, affaticamento, malessere e debolezza (vedere paragrafo 4.4).

Raro: Epatite, epatite grave
Molto raro: Epatite fulminante

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Reazioni allergiche e altre reazioni, quali esantema da farmaco e febbre

Raro: Reazioni allergiche e altre reazioni, quali secchezza delle fauci, pirosi gastrica, disturbi della minzione, sindrome reumatica, segni e sintomi simili al lupus eritematoso, pellagra, vasculite, linfadenopatia, acne.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Rifampicina

Segni e sintomi

Entro un breve periodo dopo l'ingestione acuta probabilmente possono manifestarsi nausea, vomito, dolore addominale, prurito, cefalea e aumento della letargia; può presentarsi perdita della coscienza con disfunzione epatica grave. Si può verificare un aumento transitorio degli enzimi epatici e/o della bilirubina. Può manifestarsi colorazione bruno-rossastra o arancione della pelle, urina, sudore, saliva, lacrime e feci, e l'intensità è proporzionale alla quantità ingerita. È stato anche riportato edema facciale o periorbitale in pazienti pediatrici. Sono stati segnalati ipotensione, tachicardia sinusale, aritmia ventricolare, convulsioni e arresto cardiaco in alcuni casi fatali.

Non è ben definita la dose minima letale acuta o tossica. Tuttavia, sono stati riportati casi fatali di overdose acuta negli adulti con dosi da 9 a 12 g rifampicina. È stata riportata overdose fatale acuta negli adulti con dosi variabili 14-60 g. Alcool o una storia di abuso da alcool sono state riportate in alcune delle segnalazioni fatali e non fatali.

Sono stati descritti casi di overdose non fatale in pazienti pediatrici di età compresa da 1 a 4 anni di 100 mg/kg per 1-2 dosi.

Trattamento:

Misure di supporto intensive devono essere istituite e i singoli sintomi devono essere trattati nel modo in cui si presentano. Dal momento che la nausea e il vomito possono probabilmente manifestarsi, è preferibile applicare la lavanda gastrica piuttosto che indurre il vomito. Seguendo l'evacuazione del contenuto gastrico, l'instillazione di carbone attivo liquido nello stomaco può aiutare ad assorbire qualsiasi farmaco rimanente nel tratto gastrointestinale. Può essere richiesto l'utilizzo di un farmaco antiemetico per controllare la nausea grave e il vomito. La diuresi attiva (con ingresso e uscita regolata) contribuirà a promuovere l'escrezione del farmaco. L'emodialisi può essere utile in alcuni pazienti.

Isoniazide

Tossicità: la tossicità è potenziata dall'alcool. La dose letale è compresa nell'intervallo 80–150 mg/kg di peso corporeo. 5 gr. somministrati a pazienti di 15 anni hanno provocato una intossicazione letale. 900 mg. a bambini di 8 anni hanno determinato una moderata intossicazione. 2–3 gr. a bambini di 3 anni hanno avuto come esito una intossicazione grave. 3 gr. a pazienti di 15 anni e 5-7,5 gr. a pazienti adulti hanno causato intossicazioni estremamente gravi.

Sintomi: i sintomi tipici sono convulsioni, acidosi metabolica, chetonuria, iperglicemia. Inoltre: miocloni periorbitale, capogiri, tinnito, tremore, iperreflessia, parestesia, allucinazioni, riduzione dello stato di coscienza. Depressione respiratoria, apnea. Tachicardia, aritmie, ipotensione. Nausea, vomito. Febbre, rabdomiolisi, CID, iperglicemia, iperkaliemia. Interessamento epatico.

Dosaggi di isoniazide superiori a 10mg/kg possono produrre degli effetti avversi sul sistema nervoso, ad es., in forma di neuropatia periferica, e quindi compromettere la capacità del paziente di guidare o di utilizzare macchinari.

Trattamento: se autorizzato, svuotamento gastrico (una volta accertato che il paziente non presenta convulsioni), carbone. Immediata raccolta di campioni di sangue per la immediata determinazione di gas ematici, elettroliti, BUN (azoto ureico nel siero), glucosio, ecc. In caso di presenza di convulsioni e acidosi metabolica, somministrare 1 gr. di piridossina per gr. di isoniazide. In caso di spasmi e dosaggio sconosciuto, somministrare 5 gr. di piridossina per via endovenosa. In assenza di convulsioni, somministrare 2-3 gr. di piridossina per via endovenosa come trattamento profilattico. Si raccomanda di diluire la piridossina per ridurre l'irritazione vascolare, e di somministrarla per 30 minuti utilizzando una pompa per infusione o una pompa a siringa. Ripetere la dose, se necessario.

Il diazepam potenzia l'effetto della piridossina. Qualora la piridossina non fosse disponibile, al fine di contrastare le convulsioni, è possibile provare a somministrare un'alta dose di diazepam. Nei casi più gravi, provvedere a una terapia respiratoria. Effettuare una correzione dell'acidosi metabolica e degli squilibri elettrolitici. Assicurare una buona diuresi. In caso di intossicazione estremamente grave, procedere a emodialisi o emoperfusione. Trattamento sintomatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitubercolari.

Codice ATC: J04A M02.

La rifampicina è un antibiotico del gruppo delle rifamicine. *Isoniazide* è un agente antitubercolare battericida.

Meccanismo d'azione

La rifampicina esercita, sia *in vitro* che *in vivo*, effetti battericidi sul *Mycobacterium tuberculosis*. Esibisce inoltre attività variabile verso altre specie atipiche di *Mycobacterium*.

In vivo, la rifampicina esercita il suo effetto battericida non solo sui microrganismi che si trovano negli spazi extracellulari, ma anche su quelli localizzati intracellularmente.

La rifampicina inibisce la RNA-polimerasi DNA-dipendente dei ceppi batterici sensibili, senza tuttavia influire sui sistemi enzimatici dell'ospite.

L'*isoniazide* esercita un effetto battericida soprattutto sulle popolazioni in rapida crescita di *Mycobacterium tuberculosis*. Il suo meccanismo d'azione si basa, probabilmente, soprattutto sull'inibizione della sintesi dell'acido micolico, che è un costituente importante della parete cellulare micobatterica.

Suscettibilità

La rifampicina, a concentrazioni da 0,005 a 0,2 microgrammi/ml inibisce la crescita di *M. tuberculosis in vitro*. La rifampicina aumenta l'attività *in vitro* della streptomina e dell'isoniazide contro *M. tuberculosis*, ma non quella dell'etambutolo.

Isoniazide è batteriostatico per i batteri metabolicamente inattivi, ma è battericida per i microrganismi in rapida divisione. La concentrazione tubercolostatica minima va da 0,025 a 0,05 microgrammi/ml.

Sono stati osservati i seguenti tassi di resistenza nei nuovi casi di tubercolosi polmonare (pazienti mai trattati) nell'area dei paesi EEU e EEA (come previsto dall'ECDC Surveillance Report, 2012):

Agente	Resistenza
Isoniazide	7,8% (intervallo: 0 - 31,3%)
Rifampicina	3,0% (intervallo: 0 - 19,1%)
Isoniazide e Rifampicina (resistenza alla politerapia)	2,6% (intervallo: 0 - 18,6%)
Etambutolo	Nessun dato disponibile
Pirazinamide	Nessun dato disponibile

Tubercolosi extrapolmonare

Il trattamento di tubercolosi extrapolmonare con chemioterapia breve è raccomandato dall'OMS, da IUATLD e da diversi comitati nazionali, quali l'American Thoracic Society, sebbene per la tubercolosi extrapolmonare non siano stati condotti studi clinici altrettanto approfonditi come per la tubercolosi polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Rifampicina

La rifampicina è ben assorbita quando assunta a stomaco vuoto. Il tasso e la portata dell'assorbimento diminuiscono in caso di assunzione ai pasti. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa due ore dopo la somministrazione. La rifampicina viene rapidamente distribuita in tutto l'organismo. La concentrazione nel fluido cerebrospinale è, comunque, generalmente bassa, eccezion fatta per i casi di meningite. Il volume di distribuzione è di circa 55 L. Il legame con le proteine è alto (80%). La rifampicina è deacetilata nel suo metabolita attivo, la deacetilrifampicina. Rifampicina e deacetilrifampicina sono secrete nella bile e la rifampicina è sottoposta a ricircolo enteroepatico. Il 10% circa della dose è escreta immodificata nelle urine.

L'emivita di eliminazione è inizialmente compresa tra le 3 e le 5 ore, ma diminuisce a 2-3 ore in caso di somministrazione ripetuta. Il tasso di eliminazione aumenta nei primi 6-10 giorni di terapia, a causa dell'auto-induzione degli enzimi ossidativi microsomiali epatici. Dopo la somministrazione di alte dosi, l'escrezione può essere più lenta a causa della saturazione dell'escrezione biliare.

Isoniazide

L'isoniazide è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale. Il tasso e la portata dell'assorbimento diminuisce in caso di assunzione ai pasti. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte 1-2 ore dopo la somministrazione. L'isoniazide si distribuisce nella maggior parte dei tessuti e dei liquidi corporei. Il volume di distribuzione è di circa 43 L. Il legame con le proteine è molto basso, compreso tra 0 e il 10% circa. L'isoniazide è acetilata dalla N-acetiltransferasi a N-acetilisoniazide. Questa viene quindi biotrasformata in acido isonicotinico e monoacetilidrazina. La monoacetilidrazina è associata a epatotossicità a causa della formazione di un metabolita intermedio reattivo. Il tasso di acetilazione è determinato geneticamente; gli acetilatori lenti sono caratterizzati da una relativa mancanza di N-acetiltransferasi epatica. Il 50% circa dei caucasici e degli afroamericani sono acetilatori lenti. La maggior parte degli eschimesi e degli asiatici di etnia mongola, quali i giapponesi, i cinesi e i vietnamiti sono invece acetilatori rapidi.

L'emivita è in genere compresa tra 1 e 4 ore, ma può variare tra 0,5 e 6 ore, in base al tasso di acetilazione. Il 75-95% circa della dose è escreto attraverso i reni entro 24 ore, principalmente come metaboliti inattivi N-acetilisoniazide e acido isonicotinico.

Caratteristiche in particolari gruppi di rischio

Rifampicina

In caso di insufficienza renale, l'emivita di eliminazione si prolunga con dosi quotidiane superiori a 600 mg (10 mg/kg). La rifampicina non può essere rimossa dal sangue mediante emodialisi.

Nei pazienti con insufficienza epatica, le concentrazioni plasmatiche vengono aumentate e l'emivita di eliminazione prolungata. Per il trattamento dei pazienti con insufficienza epatica, si veda il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Isoniazide

Negli acetilatori lenti con grave insufficienza renale, può verificarsi un accumulo di isoniazide. In tali casi la concentrazione sierica di isoniazide deve essere attentamente monitorata e, se necessario, il dosaggio deve essere ridotto.

Nei pazienti con insufficienza epatica, l'emivita di eliminazione dell'isoniazide è prolungata. Per il trattamento di tali pazienti, vedere il paragrafo 4.4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Rifampicina

Nelle femmine di topo, è stato osservato un aumento significativo di epatomi dopo 1 anno di trattamento con rifampicina in quantità equivalenti a 2-10 volte le dosi cliniche massime. Nei topi di un altro ceppo e nei ratti, gli studi sulla carcinogenicità sono stati negativi.

La rifampicina non è ritenuta mutagena nei batteri, nella *Drosophila melanogaster* o nei topi *in vivo*. È stato osservato un aumento delle rotture dei cromatidi, quando le colture cellulari da sangue intero sono state trattate con rifampicina. È stato rilevato che la rifampicina possiede un potenziale immunosoppressivo in conigli, topi, ratti, cavie, linfociti umani *in vitro* e nell'uomo.

In ratti, topi e conigli gravidi, si è evidenziato un effetto embriotossico aspecifico a seguito di dosaggi superiori a 150 mg/kg/die. Nei ratti e nei topi, è stato osservato un aumento della comparsa di spina bifida e palatoschisi, nell'ambito dello stesso intervallo di dosaggio.

Isoniazide

L'isoniazide ha un debole effetto genotossico diretto ed è una sostanza promutagena che si realizza attraverso l'attivazione metabolica e la formazione dei metaboliti tossici idrazina e acetilidrazina. Non sono state documentate modificazioni cromosomiche nei linfociti di pazienti trattati con isoniazide, mentre è stato documentato un aumento della frequenza di modificazioni cromosomiche in relazione al trattamento in associazione.

Sono stati ottenuti dati contrastanti sulla potenziale capacità dell'isoniazide di indurre effetti teratogeni in modelli animali. L'isoniazide può esercitare un effetto letale sull'embrione. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

Evidenze limitate mostrano che l'isoniazide produce tumori polmonari nei topi, a seguito di diverse modalità di somministrazione. Le evidenze disponibili sulla esposizione umana non suggeriscono che l'isoniazide sia cancerogeno nell'uomo, a dosaggi applicabili al trattamento e alla profilassi della tubercolosi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais pregelatinizzato

Amido di mais

Sodio laurilsolfato

Crospovidone

Magnesio stearato

Talco

Film di rivestimento:

Copovidone

Ipromellosa

Talco

Titanio diossido (E 171)

Opadry rosa 03B54929 [ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, ferro ossido rosso (E172)]

Opadry trasparente OY-S-29019 [ipromellosa, macrogol 6000]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per tenerla al riparo dall'umidità.

Contenitori: non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente 30, 60, 120, 240, 672 o 1000 compresse in blister di PVC/PE/PVDC-alluminio

Contenitore in polipropilene opaco, bianco, con tappo in polietilene contenente 500 compresse.

Contenitore in polietilene opaco, bianco, con tappo in polipropilene contenente 500 compresse.

Le confezioni da 500 e 1000 compresse sono destinate all'uso ospedaliero.

È possibile che non tutte confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio – Varese
Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036879017

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036879029

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n.

036879031

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 240 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n.

036879043

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 1000 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n.

036879056

150 mg + 75 mg compresse rivestite con film 500 compresse in contenitore per compresse in PP – AIC n.

036879068

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2006

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO