

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rimstar, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene rifampicina 150 mg, isoniazide 75 mg, pirazinamide 400 mg ed etambutolo cloridrato 275 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa è marrone, ovoidale e biconvessa.

Dimensioni:

- Lunghezza ($22,2 \pm 0,5$ mm) 21,7- 22,7 mm

- Larghezza ($9,6 \pm 0,3$ mm) 9,3 – 9,9 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento iniziale della tubercolosi, secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

- Compresse in associazione a dosi fisse per il trattamento della tubercolosi; OMS/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;

- Guideline del trattamento della tubercolosi, quarta edizione 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.

Rimstar è un prodotto costituito da una associazione a dosi fisse destinata all'uso nella fase iniziale intensiva del trattamento antitubercolare. Rimstar deve essere somministrato giornalmente per tutti i 2 mesi della fase iniziale del trattamento. Quando indicato, nella fase iniziale del trattamento possono essere associati altri medicinali antitubercolari, quali streptomina.

Rimstar è un prodotto, costituito da una associazione a dosi fisse, che deve essere utilizzato solo quando il rapporto fisso di rifampicina 150 mg, isoniazide 75 mg, pirazinamide 400 mg ed etambutolo cloridrato 275 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)
Streptomicina	S	15 (12-18)
Etambutolo	E	15 (15-20)

Modo di somministrazione

Rimstar compresse è somministrato per via orale. Le compresse devono essere date come dose singola (il numero di 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							
<i>sia</i>	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg)	2 mesi	2	3	4	5
<i>o</i> ⁽¹⁾	Rimcure	HRZ (75 mg+150 mg+400 mg) ¹	2 mesi	2	3	4	5
<i>o</i> ⁽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</i>	<i>(a</i>						
	<i>seguire)</i>						
	Rimstar	HRZE (75 mg+150 mg+400 mg+275 mg) ²	1 mese	2	3	4	5
Fase di mantenimento - giornaliera							

<i>sia</i>	Rimactazid	HR (75 mg+150 mg)	4 mesi	2	3	4	5
<i>o</i>	Farmaci separati	HE (150 mg+400 mg)	6 mesi	1.5	2	3	3
<i>o</i> ⁽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:

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

Popolazione pediatrica Rimstar non ha un dosaggio adatto al trattamento di bambini con peso corporeo inferiore a 30 kg. Rimstar non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 8 anni, a causa del rischio di aspirazione e delle possibili difficoltà nella valutazione delle variazioni dell'acuità visiva (vedere paragrafo 4.4).

Persone anziane:

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

Insufficienza epatica:

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

Insufficienza renale:

Rimstar deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min, vedere paragrafo 4.4). Rimstar è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min, vedere paragrafo 4.3).

Interruzione del trattamento

Se il trattamento iniziale intensivo con Rimstar viene interrotto per qualsiasi motivo inclusa la mancata compliance, un prodotto costituito da una associazione a dosi fisse di farmaci come Rimstar è controindicato per la ripresa del trattamento.

Rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo cloridrato 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, alla pirazinamide, all'etambutolo cloridrato 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.
- Artrite gottosa acuta.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 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 quattro principi attivi separatamente al fine di facilitare l'aggiustamento della dose di isoniazide.

Rimstar 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 indesiderati che la rifampicina può provocare in casi eccezionali. I pazienti che sviluppano tali reazioni non devono essere mai più trattati con rifampicina.

Rimstar 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.

Rimstar deve essere utilizzato con cautela in pazienti con difetti della vista. Bisogna raccomandare l'esecuzione di esami oculari, inclusa acutezza visiva, discriminazione dei colori e campo visivo, prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante il trattamento, soprattutto se si impiegano dosaggi elevati. Ad ogni visita, devono essere chieste informazioni ai pazienti sulla loro capacità visiva e informarli di interrompere la somministrazione di Rimstar se si presenta un disturbo visivo in attesa della valutazione clinica.

Rimstar non va somministrato ai bambini di età inferiore a 8 anni, per via del rischio di aspirazione e per la presenza di etambutolo cloridrato. I disturbi visivi che possono manifestarsi come conseguenza dell'uso di etambutolo e che richiedono l'interruzione immediata del trattamento possono essere difficili da diagnosticare nei bambini piccoli.

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

Precauzioni

Le precauzioni per l'uso di Rimstar sono le stesse valide per la somministrazione di rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo come singoli principi attivi.

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

Grave insufficienza epatica, denutrizione, alcolismo

Rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo sono metabolizzati 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 può essere causato da isoniazide o rifampicina o pirazinamide, o dalla combinazione dei tre agenti.

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. Se compaiono segnali di danno epatocellulare Rimstar deve essere sospeso.

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 transaminasi superiori a 3 volte il limite ULN (limite superiore della norma). L'associazione a dosi fisse di farmaci, Rimstar, deve essere sostituita da formulazioni contenenti i componenti singoli di rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo cloridrato al fine di facilitare il trattamento di queste condizioni cliniche.

È raccomandata l'interruzione del trattamento con rifampicina, pirazinamide ed etambutolo 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, Rimstar, 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 e 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 Rimstar in questi pazienti 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 Rimstar devono essere valutati rispetto ai possibili rischi. Qualora si consideri necessario il trattamento antitubercolare, può risultare importante modificare il dosaggio di rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo e Rimstar non deve essere utilizzato in tali pazienti perché l'aggiustamento della dose può essere realizzato solo somministrando rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo 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 di isoniazide, pirazinamide ed etambutolo può essere rallentata con conseguente esposizione sistemica più elevata; cosa che può provocare un aumento degli eventi avversi. Rimstar deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min).

Gotta

Pirazinamide ed etambutolo devono essere utilizzati con cautela in pazienti con anamnesi di gotta. Deve essere effettuato il controllo regolare dell'acido urico nel siero. Il trattamento con Rimstar deve essere interrotto in caso di artrite gottosa.

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. La possibilità che la pirazinamide abbia un effetto indesiderato sul tempo di coagulazione del sangue o sull'integrità vascolare deve essere tenuta in considerazione nei pazienti con emottisi.

Diabete mellito

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

Epilessia

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

Neuropatia

Occorre osservare cautela nei soggetti affetti da nevrite periferica o ottica. 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 mezzi 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 Rimstar.

Analisi di laboratorio

La conta ematica completa e i tests di funzionalità epatica (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT), tests di funzionalità renale e monitoraggio dell'acido urico sierico devono essere effettuati prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. Si raccomanda la visita oculistica durante il trattamento con etambutolo cloridrato.

Somministrazione concomitante di medicinali

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 Rimstar 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 Rimstar: nevirapina, simvastatina, contraccettivi orali e ritonavir (se somministrato a bassi dosaggi come "rinforzo" può verificarsi una marcata riduzione della concentrazione plasmatica) (vedere paragrafo 4.5).

Rifampicina ha proprietà di induzione enzimatica che può potenziare il metabolismo dei substrati endogeni inclusi ormoni surrenali, ormoni tiroidei e vitamina D. Sono state associate segnalazioni isolate di esacerbazione della porfiria in seguito alla somministrazione di rifampicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Influenza di altri medicinali su Rimstar

Gli antiacidi riducono la biodisponibilità di rifampicina, isoniazide ed etambutolo. Per evitare questa interazione, Rimstar 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 Rimstar su altri medicinali

La rifampicina è il più potente induttore del sistema del citocromo P450 (CYP450), 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, warfarin 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 Rimstar 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 Rimstar 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, elementi che devono essere tenuti in considerazione se si aumenta il dosaggio di altri medicinali durante il trattamento con Rimstar.

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

Interazioni con rifampicina:

È controindicata la contemporanea somministrazione di Rimstar con i seguenti medicinali: voriconazolo e inibitori della proteasi, eccetto ritonavir se somministrato a dosaggio intero o 600 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.3).

L'uso dei seguenti medicinali in concomitanza con Rimstar non è raccomandato: nevirapina, simvastatina, contraccettivi orali e ritonavir (se somministrato a bassi dosaggi come "rinforzo", può 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 Rimstar con seguenti medicinali:

- analgesici (per es. metadone, analgesici narcotici, morfina, etoricoxib, rofecoxib)
- antiaritmici (disopiramide, mexiletina, chinidina, propafenone, tocainide, lorcainide)
- 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, lopinavir, 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 Rimstar con i seguenti medicinali: anestetici volatili alogenati volatili, glucocorticoidi, ketoconazolo, fenitoina, pirazinamide, stavudina, carbamazepina, benzodiazepine, etosuccimide, teofillina.

Interazioni con pirazinamide:

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

La rifampicina può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali e le pazienti trattate con Rimstar devono utilizzare un metodo di contraccettione 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 diaminio-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 e allattamento

Gravidanza

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

Rifampicina

A dosaggi molto alti negli animali la rifampicina ha mostrato avere effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi ben controllati con rifampicina in donne in gravidanza. Nonostante sia stato riportato che la rifampicina attraversa la barriera placentare e arrivi nel sangue del cordone, l'effetto della rifampicina da sola o in combinazione con altri medicinali antitubercolosi sul feto umano non è nota. Pertanto, la rifampicina deve essere utilizzata in donne in gravidanza o in donne fertili solo se il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio 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 clinici 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).

Pirazinamide

Non stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali con pirazinamide. Non è noto se la pirazinamide possa causare danni fetali se somministrata a donne in gravidanza.

Etambutolo

L'etambutolo attraversa la placenta e nel plasma fetale può raggiungere concentrazioni di circa il 30% delle concentrazioni plasmatiche materne. I limitati dati clinici riguardanti l'esposizione in gravidanza non evidenziano nell'uomo un aumento del tasso di malformazioni fetali. Gli studi sugli animali hanno mostrato una potenziale teratogenicità (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 può esercitare effetti neurotossici sul bambino.

Allattamento

Rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo passano nel latte materno, ma non sono stati osservati effetti avversi sui lattanti. L'allattamento al seno, comunque, non è raccomandato data la possibilità teorica di effetti neurotossici dovuti a isoniazide ed etambutolo.

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

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

Gli effetti indesiderati dell'etambutolo, quali confusione, disorientamento, allucinazioni, vertigini, malessere e disturbi visivi (offuscamento della visione, daltonismo, perdita della visione) possono ridurre la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Stime della frequenza:	<i>Comune:</i>	≥ 1/100, < 1/10		
	<i>Non comune</i>	≥ 1/1.000	,	< 1/100
	<i>Raro:</i>	≥ 1/10.000	,	< 1/1.000
	<i>Molto raro:</i>	< 1/10.000		

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

Patologie del sistema emolinfopoietico *Raro:* 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 *Raro:* Disturbi mestruali (in casi estremi amenorrea); induzione di crisi in pazienti affetti da morbo di Addison (vedere paragrafo 4.5)

Disturbi psichiatrici *Raro:* Confusione mentale, psicosi

Patologie del sistema nervoso *Comune:* Stanchezza, sonnolenza, mal di testa, sensazione di testa vuota, capogiri

Raro: Atassia, debolezza muscolare, miopatia

Patologie dell'occhio *Comune:* 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 pseudo membranosa, 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 muscoloscheletrici. 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 bassi dosaggi (600 mg) 2-3 volte alla settimana, la sindrome si manifesta meno comunemente, la sua incidenza quindi è paragonabile a quella osservata durante la somministrazione giornaliera del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati dell'isoniazide

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Raro:</i>	Eosinofilia, trombocitopenia, anemia (emolitica, sideroblastica)
	<i>Molto raro:</i>	Agranulocitosi
Patologie endocrine	<i>Raro:</i>	L'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 (vedere paragrafo 4.4) e acidosi metabolica
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)
	<i>Raro:</i>	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	<i>Comune:</i>	Nausea, vomito, sofferenza epigastrica
	<i>Molto raro:</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i>	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).
	<i>Raro:</i>	Epatite, epatite grave
	<i>Molto raro:</i>	Epatite fulminante
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i>	Reazioni allergiche e altre reazioni, quali esantema da farmaco e febbre
	<i>Raro:</i>	Reazioni allergiche e altre reazioni, quali secchezza delle fauci, pirosi gastrica, disturbi della minzione, sindrome reumatica, segni e sintomi simili a lupus eritematoso, pellagra, vasculite, linfadenopatia, acne.

Effetti indesiderati della pirazinamide

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Raro:</i>	Trombocitopenia, anemia sideroblastica, effetti indesiderati sul meccanismo di coagulazione del sangue, splenomegalia
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i>	Nausea, vomito, anoressia, dolori addominali
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i>	Aumenti moderati e transitori del livello di transaminasi sierica durante la prima fase di trattamento (vedere paragrafo 4.4). Porfiria (vedere paragrafo 4.3).
	<i>Raro:</i>	Epatotossicità grave sembra essere legata alla dose; epatomegalia, ittero
Patologie renali e urinarie	<i>Comune:</i>	Iperuricemia (spesso asintomatica), gotta che richiede trattamento (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4).
	<i>Raro:</i>	Nefrite interstiziale, disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i>	Reazioni allergiche e altre reazioni, quali lieve artralgia e mialgia
	<i>Raro:</i>	Reazioni allergiche e altre reazioni, quali rash cutaneo, fotosensibilità, orticaria, prurito, febbre, acne.

Effetti indesiderati dell'etambutolo

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Raro:</i>	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i>	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i>	Capogiri, disorientamento, confusione, mal di testa, malessere
	<i>Raro:</i>	Nevrite periferica (torpore, formicolio, dolore urente o debolezza alle mani o ai piedi) (vedere paragrafo 4.4).
Patologie dell'occhio	<i>Raro:</i>	Nevrite ottica retrobulbare dose-dipendente (offuscamento della visione, dolore oculare, daltonismo, perdita della visione) (vedere paragrafo 4.4).
Patologie gastrointestinali	<i>Non comune:</i>	Dolori addominali, perdita di appetito, nausea e vomito, anoressia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo *Non comune:* Prurito, orticaria, rash

Patologie renali e urinarie *Non comune:* Iperuricemia che può evolvere in artrite gottosa acuta (brividi; dolore e gonfiore alle articolazioni, soprattutto dell'alluce, della caviglia o del ginocchio; pelle tirata e calda a livello delle articolazioni interessate) (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione *Raro:* Ipersensibilità (rash cutaneo, febbre, dolore articolare), reazioni anafilattiche.

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 tempo dall'ingestione acuta possono manifestarsi probabilmente nausea, vomito, dolore addominale, prurito, cefalea e aumento della letargia; può verificarsi perdita di conoscenza quando con gravi problemi epatici. Può manifestarsi un aumento transitorio degli enzimi epatici e/o della bilirubina. Può manifestarsi colorazione bruno-rossastra o arancio della pelle, delle urine, del sudore, della saliva, delle lacrime e delle feci, l'intensità è proporzionale alla quantità ingerita. Nei pazienti pediatrici è stato anche riportato edema facciale o periorbitale. In alcuni casi fatali sono state riportate ipotensione, tachicardia sinusale, aritmia ventricolare, convulsioni e arresto cardiaco.

Non è stata ben stabilita la minima dose acuta letale o tossica. Tuttavia, è stato riportato un sovradosaggio acuto non fatale con un dosaggio tra i 9 e i 12 g di rifampicina. Sono stati riportati episodi di sovradosaggio acuti fatali negli adulti con dosi tra 14 e 60 g. In alcune segnalazioni fatali e non fatali è stato riportato un aumento da alcool o della storia da abuso di alcool.

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

Trattamento

Devono essere istituite misure di supporto intensive e trattare i singoli sintomi così come si presentano. Dato che la nausea e il vomito possono presentarsi con molta probabilità, è preferibile effettuare una lavanda gastrica piuttosto che indurre l'emesi. L'instillazione di carbone attivo liquido nello stomaco può aiutare ad assorbire qualsiasi farmaco rimanente nel tratto gastrointestinale. Può essere richiesto un farmaco antiemetico per controllare la nausea grave e il vomito. La diuresi attiva (con ingresso e uscita controllata) 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 e acidosi metabolica, chetonuria, iperglicemia. Inoltre: mioclono 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 10 mg/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 veicoli 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 convulsioni 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 crisi convulsive, 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.

Pirazinamide

Valori anormali nei tests di funzionalità epatica, iperuricemia.

Etambutolo

Perdita di appetito, disturbi gastrointestinali, febbre, mal di testa, capogiri, confusione, allucinazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazione di farmaci per il trattamento della tubercolosi (rifampicina, pirazinamide, etambutolo e isoniazide).

Codice ATC: J04A M06.

La rifampicina è un antibiotico del gruppo delle rifamicine. Isoniazide, pirazinamide ed etambutolo sono agenti antitubercolari battericidi.

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.

Pirazinamide: l'esatto meccanismo d'azione non è noto. Gli studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che la pirazinamide è attiva solo a pH leggermente acido (pH 5.5).

Etambutolo: il suo meccanismo d'azione non è completamente noto. Esso diffonde nei micobatteri e sembra sopprimerne la moltiplicazione interferendo con la sintesi dell'RNA. È efficace solo contro i micobatteri che sono in fase di moltiplicazione attiva.

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.

L'isoniazide è batteriostatica 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.

E' stato riportato che la Minima Concentrazione Inibente (MIC) per la pirazinamide per *M. tuberculosis* è compresa nell'intervallo 12,5-20 microgrammi/ml.

La Minima Concentrazione Inibente dell'etambutolo per *M. tuberculosis*, determinata in vari tipi di mezzi liquidi e solidi, è stato riferito variare nell'intervallo 0,5-2 microgrammi/ml. L'effetto antimicrobico dell'etambutolo è ritardato di almeno 24 ore e il grado di inibizione può essere imputato più al tempo di esposizione che all'aumento delle concentrazioni nel mezzo.

Una volta completata la fase iniziale intensiva del trattamento è possibile proseguire il trattamento con l'associazione rifampicina-isoniazide somministrata quotidianamente.

Questo regime (fase iniziale intensiva seguita dalla fase di mantenimento) è appropriato nel caso di nuovi pazienti tubercolotici, in caso di recidiva, in caso di trattamento dopo l'interruzione o fallimento terapeutico.

Sono stati osservati i seguenti tassi di resistenza nei nuovi casi di tubercolosi polmonare (pazienti mai trattati) nell'area EU e EEA (come previsto dal progetto 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, dall'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, 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 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 la 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 lo 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.

Pirazinamide

La pirazinamide è ben assorbita dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 1-2 ore negli adulti e circa 3 ore nei bambini. La pirazinamide si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo. La pirazinamide è idrolizzata da una deaminasi microsomiale in acido pirazinoico, un metabolita attivo, e quindi idrossilato dalla xantina ossidasi ad acido 5-

idrossipirazinico. La pirazinamide è escreta a livello renale, principalmente sotto forma di metaboliti. Solo il 3% della dose è escreta imm modificata nell'urina. L'emivita è di circa 10 ore.

Etambutolo

L'etambutolo è ben assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità è di circa l'80%. L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte dopo 2-4 ore dalla somministrazione. L'etambutolo è ampiamente distribuito nella maggior parte dei tessuti, ma non nel fluido cerebrospinale. Tuttavia, nei pazienti affetti da meningite tubercolare, la concentrazione nel fluido cerebrospinale può raggiungere i livelli terapeutici. Le concentrazioni negli eritrociti sono 2-3 volte superiori che nel siero. Il legame con le proteine è basso (compreso tra il 20 e il 30%). Il volume di distribuzione è di circa 20 L. L'etambutolo è metabolizzato nel fegato, in metaboliti inattivi, sino al 15%. L'emivita dell'etambutolo varia tra le 3 e le 4 ore, ma può salire sino a 8 ore nei pazienti con insufficienza epatica. Viene escreto per via renale fino all'80% entro 24 ore (di cui almeno il 50% non modificato e il 15% sotto forma di metaboliti inattivi). Circa il 20% è escreto imm modificato con le feci.

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 .

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.

Pirazinamide

I pazienti affetti da insufficienza epatica cirrotica mostrano una marcata riduzione della clearance della pirazinamide ed un incremento dell'emivita. L'area sotto la curva di acido pirazico (il principale metabolita) risulta aumentata di tre volte (vedere anche paragrafo 4.4).

Non esistono dati riguardanti la farmacocinetica della pirazinamide in caso di insufficienza renale. La pirazinamide è rimossa dal sangue mediante emodialisi.

Etambutolo

L'emivita di eliminazione dell'etambutolo è aumentata nei pazienti con insufficienza renale, il che può richiedere un aggiustamento della dose. L'etambutolo non può essere rimosso dal sangue attraverso emodialisi.

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 di cromatidi quando le colture cellulari da sangue intero sono state trattate con rifampicina. È stato rilevato che la rifampicina possiede un potenziale immunosoppressivo nei 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 dimostrano 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.

Pirazinamide

La pirazinamide non è risultata cancerogena nei ratti o nei topi maschi mentre non è stato possibile giungere a conclusioni per le femmine di topo. La pirazinamide non è risultata mutagena nel test batterico di Ames, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani.

Etambutolo

Risultati contrastanti sono disponibili circa la genotossicità (negativa nelle colture cellulari di linfociti umani, positiva nel micronucleo del topo). Nei topi, l'etambutolo somministrato insieme al sodio nitrito ha provocato un aumento della frequenza di linfomi e tumori del polmone, mentre l'etambutolo da solo non ha provocato alcun aumento nella frequenza di tumori.

In studi sulla tossicità riproduttiva nei topi, effettuati con dosaggi elevati, sono state osservate palatoschisi, exencefalia e anomalie della colonna vertebrale. Gli studi su ratti e conigli hanno evidenziato che l'etambutolo ad alti dosaggi causa anomalie minori a livello delle vertebre cervicali e monoftalmia, malformazioni di riduzione degli arti, cheiloschisi e palatoschisi nella prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais pregelatinizzato

Amido di mais

Sodio laurilsolfato

Cellulosa microcristallina

Povidone K 30

Crospovidone

Magnesio stearato
Talco

Film di rivestimento:

Copovidone
Ipromellosa
Talco
Titanio diossido (E 171)
Opadry marrone 03B56510 [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

Bliстер: non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Contenitori: non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale 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

Confezione contenente 30, 60, 120, 240 o 1000 compresse in blister di alluminio-alluminio

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

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

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

È possibile che non tutte le 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

Comprese rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036928012
Comprese rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036928024
Comprese rivestite con film 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036928036
Comprese rivestite con film 240 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036928048
Comprese rivestite con film 1000 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC n. 036928051
Comprese rivestite con film 30 compresse in blister AL/AL – AIC n. 036928063
Comprese rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL – AIC n. 036928075
Comprese rivestite con film 120 compresse in blister AL/AL – AIC n. 036928087
Comprese rivestite con film 240 compresse in blister AL/AL – AIC n. 036928099
Comprese rivestite con film 1000 compresse in blister AL/AL – AIC n. 036928101
Comprese rivestite con film 500 compresse in contenitore per compresse in PP – AIC n. 036928113

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO