

**RIFADIN 150 mg capsule rigide**  
**RIFADIN 300 mg capsule rigide**  
**RIFADIN 450 mg compresse rivestite**  
**RIFADIN 600 mg compresse rivestite**  
**RIFADIN 20 mg/ml sciroppo**  
**RIFADIN 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione**  
rifampicina

**COMPOSIZIONE**

*Rifadin 150 mg capsule rigide*

Una capsula contiene:

*Principio attivo:* rifampicina 150 mg

*Eccipienti:* amido di mais, magnesio stearato, gelatina, eritrosina (E 127), indigotina (E 132), titanio diossido (E 171).

*Rifadin 300 mg capsule rigide*

Una capsula contiene:

*Principio attivo:* rifampicina 300 mg

*Eccipienti:* amido di mais, magnesio stearato, gelatina, eritrosina (E 127), indigotina (E 132), titanio diossido (E 171).

*Rifadin 450 mg compresse rivestite*

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* rifampicina 450 mg

*Eccipienti:* sodio laurilsolfato, cellulosa microgranulare, lattosio, calcio stearato, carmellosa sodica, amido di mais, gomma arabica, povidone, saccarosio, talco, magnesio carbonato, titanio diossido (E 171), caolino, silice colloidale, eritrosina (E 127) lacca di alluminio 17%, magnesio stearato, gelatina.

*Rifadin 600 mg compresse rivestite*

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* rifampicina 600 mg

*Eccipienti:* sodio laurilsolfato, cellulosa microgranulare, lattosio, calcio stearato, carmellosa sodica, amido di mais, gomma arabica, povidone, saccarosio, talco, magnesio carbonato, titanio diossido (E 171), caolino, silice colloidale, eritrosina (E 127) lacca di alluminio 17%, magnesio stearato, gelatina.

*Rifadin 20 mg/ml sciroppo*

100 ml di sospensione contengono:

*Principio attivo:* rifampicina 2 g.

*Eccipienti:* agar-agar, saccarosio, potassio sorbato, saccarina, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, sodio metabisolfito, polisorbato 80, essenza di lampone, dietanolamina, acqua depurata.

*Rifadin 600 mg/10ml polvere e solvente per soluzione per infusione*

Un flaconcino polvere contiene:

*Principio attivo:* rifampicina 600 mg.

*Eccipienti:* sodio formaldeide solfossilato, sodio idrossido.

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

**FORME FARMACEUTICHE E CONTENUTO**

*Capsule rigide:*

Rifadin 150 mg capsule rigide: 8 capsule

Rifadin 300 mg capsule rigide: 8 capsule

*Compresse rivestite:*

Rifadin 450 mg compresse rivestite: 8 compresse

Rifadin 600 mg compresse rivestite: 8 compresse

*Sciroppo:* Flacone 60 ml con bicchiere dosatore graduato.

*Polvere e solvente per soluzione per infusione:* 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml.

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antimicobatterici, antibiotici.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

sanofi-aventis S.p.A.

Viale L: Bodio, 37/B – Milano

**PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE**

sanofi-aventis S.p.A.

Località Valcanello – 03012 Anagni (FR).

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Infezioni da microrganismi sensibili alla rifampicina e in particolare da micobatterio tubercolare e da altri micobatteri. Nelle

infezioni da micobatteri è tassativo l'uso in combinazione con altri antibiotici o chemioterapici specifici. Nelle infezioni non tubercolari, si consiglia l'associazione di un altro antibiotico attivo, per evitare eventuali insorgenze di resistenza. La sensibilità dei germi patogeni, o la loro possibile resistenza primaria o acquisita, dovrebbe essere determinata per mezzo di un antibiogramma, analogamente a quanto è previsto in generale per un corretto uso degli antibiotici.

Nel caso che l'infezione non rispondesse entro un ragionevole periodo di tempo, il trattamento dovrà essere cambiato, e nell'eventualità di una ricaduta si sconsiglia la somministrazione di rifampicina senza aver effettuato esami batteriologici preliminari.

#### **CONTROINDICAZIONI**

Il Rifadin non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti e in caso di ittero.

L'uso di Rifadin è controindicato quando utilizzato in concomitanza con l'associazione saquinavir/ritonavir (vedere paragrafo *Interazioni*).

#### **PRECAUZIONI PER L'USO**

Gli adulti trattati con Rifadin devono avere un controllo iniziale di enzimi epatici, bilirubina, creatinina sierica, emocromo e piastrine. Nei bambini questo controllo iniziale non è necessario se non in presenza di una nota o sospetta condizione che può dare complicazioni.

I pazienti devono essere visti almeno ogni mese e si devono richiedere specifiche informazioni su sintomi correlabili ad effetti indesiderati. Tutti i pazienti con qualunque tipo di dato anomalo devono essere seguiti, anche con controlli di laboratorio, se necessario.

Rifadin ha proprietà di induzione enzimatica e può aumentare il metabolismo di substrati endogeni compresi gli ormoni surrenalici, tiroidei e la vitamina D. Segnalazioni isolate hanno associato la somministrazione di Rifadin con esacerbazione di porfiria, come conseguenza dell'induzione della sintetasi dell'acido delta amino levulinico.

Rifadin può causare una colorazione rossastra delle urine, del sudore, dell'espettorato e delle lacrime. I pazienti devono essere informati di questa evenienza.

Le lenti a contatto morbide sono state colorate in modo permanente.

La soluzione di Rifadin in flaconcino è solamente per infusione endovenosa e non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea. Si consiglia di evitare la fuoriuscita della soluzione dalla sede vascolare durante l'iniezione; sono stati osservati casi di irritazione e infiammazione locali dovuti ad infiltrazione extravascolare della soluzione infusa. Se si dovessero verificare queste reazioni l'infusione deve essere sospesa ed effettuata in altro sito.

#### **INTERAZIONI**

##### *Interazioni con enzimi del citocromo P-450*

Rifadin è un potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450. La contemporanea somministrazione di Rifadin con altri farmaci anch'essi metabolizzati attraverso questi enzimi del citocromo P-450 può aumentare l'eliminazione e ridurre l'attività di questi altri farmaci. Pertanto è necessaria cautela con la somministrazione di Rifadin con farmaci metabolizzati dal citocromo P-450. All'inizio del trattamento con Rifadin o alla sua sospensione può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci metabolizzati da questi enzimi, per mantenerne concentrazioni plasmatiche terapeuticamente ottimali.

Esempi di farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P-450 sono:

- anticonvulsivanti (ad es. fenitoina)
- antiaritmici (ad es. disopiramide, mexiletina, chinidina, propafenone, tocainide)
- antiestrogeni (ad es. tamoxifene, toremifene)
- antipsicotici (ad es. aloperidolo)
- anticoagulanti orali (ad es. warfarin)
- antidepressivi triciclici (ad es. amitriptilina, nortriptilina)
- antimicotici (ad es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo)
- antiretrovirali (ad es. zidovudina, saquinavir, indinavir, efavirenz)
- barbiturici
- beta-bloccanti
- benzodiazepine (ad es. diazepam)
- calcio antagonisti (ad es. diltiazem, nifedipina, verapamile)
- cloramfenicolo
- claritromicina
- corticosteroidi
- clofibrato
- contraccettivi orali
- dapsone
- doxiciclina
- estrogeni
- farmaci benzodiazepino-simili (ad es. zopiclone, zolpidem)
- fluoroquinolonici
- gestrinone
- glicosidi cardioattivi
- immunosoppressori (ad es. ciclosporina, tacrolimus)
- ipoglicemizzanti orali (ad es. sulfoniluree)
- irinotecan
- levotiroxina
- losartan
- analgesici stupefacenti
- metadone

- praziquantel
- progestinici, chinina
- riluzolo
- 5-HT3 antagonisti selettivi (ad es. ondansetron)
- statine metabolizzate dal CYP 3A4
- telitromicina
- teofillina
- tiazolidindioni (ad es. rosiglitazone)

Le pazienti in terapia con contraccettivi orali devono utilizzare metodi contraccettivi non ormonali durante la terapia con Rifadin.

#### *Altre interazioni*

Quando Rifadin viene somministrato in concomitanza con l'associazione saquinavir/ritonavir, aumenta la potenziale epatotossicità. Pertanto l'utilizzo concomitante di Rifadin con saquinavir/ritonavir è controindicato (vedere sezione *Controindicazioni*).

Con la concomitante somministrazione di atovaquone e rifampicina sono state osservate concentrazioni ridotte del primo ed aumentate del secondo.

L'uso concomitante di ketoconazolo e Rifadin ha determinato riduzione dei livelli sierici di entrambi i farmaci.

L'uso concomitante di enalapril e Rifadin ha determinato aumento dei livelli di enalaprilat, il metabolita attivo dell'enalapril. Se le condizioni cliniche del paziente lo richiedono, si devono fare aggiustamenti della dose.

La contemporanea assunzione di antiacidi può ridurre l'assorbimento di Rifadin. La somministrazione quotidiana di Rifadin deve essere fatta almeno 1 ora prima dell'assunzione di antiacidi.

Con la concomitante somministrazione di alotano o isoniazide viene aumentata la potenziale epatotossicità. L'uso concomitante di Rifadin e alotano deve essere evitato. I pazienti in terapia con Rifadin e isoniazide devono essere controllati attentamente a causa di una possibile epatotossicità.

La somministrazione simultanea di acido para-aminosalicilico (P.A.S.) in formulazioni contenenti come eccipiente la bentonite, e rifampicina può indurre una riduzione dei livelli ematici di quest'ultima. I due farmaci devono essere somministrati con un intervallo di almeno 8 ore.

#### *Interferenza con test diagnostici e di laboratorio*

È stato dimostrato che livelli terapeutici di Rifadin inibiscono i test microbiologici standard per il dosaggio dei folati e della Vitamina B12. Perciò si devono utilizzare test alternativi.

È stato inoltre osservato un aumento transitorio dei livelli sierici di bilirubina (vedere sezione *Avvertenze*). Rifadin può ridurre l'escrezione biliare dei mezzi di contrasto utilizzati per la visualizzazione della colecisti, per via di una competizione per l'escrezione biliare. Perciò tali test devono essere effettuati prima dell'assunzione della dose mattutina di Rifadin.

Utilizzando la metodica KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution) sono stati riportati reattività crociata e falsi positivi nei test urinari per la determinazione degli oppiacei eseguiti in pazienti in terapia con rifampicina. La gascromatografia e la spettrometria di massa, utilizzate come test di conferma, sono in grado di distinguere la rifampicina dagli oppiacei.

#### **AVVERTENZE SPECIALI**

Nel trattamento di infezioni non tubercolari, se si sospetta una forma tubercolare associata, Rifadin non deve essere usato prima che sia chiarita la diagnosi, per non mascherare il processo tubercolare e non provocare l'insorgere di una resistenza micobatterica.

In soggetti anziani in cattivo stato di nutrizione e nella prima infanzia, si deve usare cautela particolare specialmente in caso di simultanea somministrazione di isoniazide.

#### *Fegato*

Nei pazienti con compromessa funzionalità epatica Rifadin deve essere somministrato solo in caso di necessità, con cautela e sotto attento controllo medico. In questi pazienti si deve effettuare un attento monitoraggio della funzionalità epatica, particolarmente dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST), prima dell'inizio della terapia e poi ad intervalli di 2-4 settimane. Se si sviluppano segni di danno epatocellulare, Rifadin deve essere sospeso.

In alcuni casi si può verificare iperbilirubinemia nei primi giorni della terapia, come conseguenza di una competizione tra Rifadin e bilirubina sui processi di escrezione degli epatociti. Un isolato, moderato aumento della bilirubina e/o delle transaminasi non costituisce di per se motivo di sospensione della terapia; la decisione deve essere presa dopo ripetizione dei controlli che confermano la tendenza all'aumento dei valori e prendendo in considerazione la condizione clinica del paziente.

#### *Reazioni immunologiche / anafilassi*

Poiché con schemi terapeutici intermittenti (meno di 2 - 3 volte alla settimana) vi è la possibilità di reazioni immunologiche, compresa anafilassi (vedere sezione *Effetti indesiderati*), i pazienti devono essere seguiti attentamente. I pazienti devono essere informati di non interrompere la terapia poiché potrebbero verificarsi questi eventi.

#### *Rifadin Sciroppo*

Rifadin sciroppo contiene saccarosio pertanto se lei è stato informato di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico curante prima di assumere questo medicinale.

Rifadin sciroppo contiene sodio metabisolfito che, in alcuni pazienti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, compresi sintomi anafilattici ed attacchi asmatici che possono anche mettere in pericolo la vita del paziente.

Lo sciroppo contiene inoltre p-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche.

#### *Rifadin compresse rivestite*

Le compresse di Rifadin contengono lattosio e saccarosio pertanto se lei è stato informato di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico curante prima di assumere questo medicinale.

#### *Gravidanza e allattamento*

Non sono disponibili studi ben controllati sull'impiego di rifampicina nelle donne durante la gravidanza.

Dosi elevate di rifampicina sono risultate teratogene nei roditori.

Anche se è stato riportato che Rifadin attraversa la placenta ed è presente nel sangue del cordone, l'effetto sul feto del farmaco, da solo o in associazione ad altri farmaci antitubercolari, non è conosciuto.

Quando la rifampicina viene somministrata nelle ultime settimane di gravidanza può causare emorragie post-natali nella madre e nel neonato per le quali può essere necessario l'impiego di vitamina K.

Perciò nelle donne in gravidanza o in età fertile l'antibiotico dovrebbe essere usato solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non vi sono dati sull'effetto a lungo termine sulla fertilità umana.

La rifampicina è escreta nel latte materno per cui l'antibiotico dovrebbe essere usato durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il bambino.

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

Non sono note interferenze sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

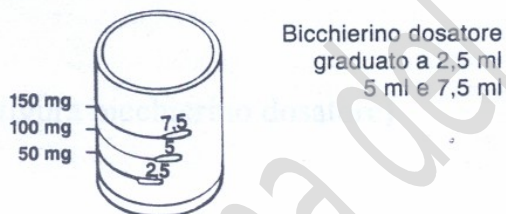
#### **Rifadin orale**

**Adulti:** nella tubercolosi 600 mg al giorno in una sola somministrazione per pazienti oltre 50 kg di peso (450 mg per pazienti sotto i 50 kg di peso), associata ad altri farmaci antitubercolari. Nelle altre infezioni la dose giornaliera può giungere a 900-1200 mg, divisa di solito in due somministrazioni.

**Bambini:** la dose giornaliera consigliata è di 10-20 mg/kg di peso corporeo suddivisa in due uguali somministrazioni. Si raccomanda di non superare la dose giornaliera di 600 mg.

Agitare bene e delicatamente il flacone prima dell'uso evitando la formazione di schiuma.

Si consiglia di lavare bene con acqua il bicchierino dopo ogni prelievo di sciroppo.



**Norme per l'uso:** per un più rapido e completo assorbimento si consiglia la somministrazione del Rifadin a stomaco vuoto, lontano dai pasti (almeno 30 minuti prima del pasto o 2 ore dopo il pasto).

Nei casi di primo accertamento il trattamento più efficace è quello continuativo di ridotta durata, ossia di nove mesi, con le suddette dosi, associato a isoniazide e, nei primi tre mesi, a un terzo antitubercolare.

#### **Rifadin soluzione per infusione**

Rifadin è disponibile in flaconcino (contenente mg 600 di antibiotico) con fiala solvente. Il Rifadin per infusione endovenosa è particolarmente consigliato quando la situazione clinica (interventi chirurgici, alterato assorbimento gastroenterico, ecc.) o le condizioni di tollerabilità gastrica del paziente non permettono o non consigliano la somministrazione dell'antibiotico per via orale.

La soluzione si allestisce introducendo il solvente della fiala acclusa alla confezione nel flaconcino polvere di rifampicina e agitando energicamente e senza interruzione per circa 30 secondi.

Scomparsa completamente la schiuma, detta soluzione va subito diluita in ml 500 di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica. La preparazione così allestita deve essere utilizzata entro poche ore. Si consiglia di regolare la velocità di gocciolamento in modo tale che la fleboclisi abbia la durata di 3 ore circa.

**Posologia nelle infezioni aspecifiche:** nell'adulto la dose giornaliera suggerita è di 600 mg (a giudizio del medico: un flaconcino da 600 mg una volta al giorno).

**Posologia nella tubercolosi polmonare:** nell'adulto la dose giornaliera suggerita è di 600 mg, generalmente in un'unica somministrazione. Il trattamento della tubercolosi polmonare con Rifadin per fleboclisi deve prevedere il contemporaneo impiego di altri farmaci antitubercolari.

In caso di mancata somministrazione di una o più dosi consultare il medico che ha effettuato la prescrizione prima della ripresa della terapia, per il corretto ripristino dello schema terapeutico.

### **SOVRADOSAGGIO**

#### **Segni e sintomi**

Entro breve tempo dalla somministrazione acuta possono comparire nausea, vomito, dolore addominale, prurito, cefalea e aumento della letargia; in caso di grave epatopatia si può avere perdita di coscienza. Si possono verificare aumenti transitori degli enzimi epatici e/o della bilirubina. Si manifesta una colorazione bruno-rossastra o arancione della cute, urine, sudore, saliva, lacrime e feci, la cui intensità è proporzionale alla dose assunta. Nei pazienti pediatrici è stato riportato anche edema facciale o periorbitale. In alcuni casi fatali sono state riportate ipotensione, tachicardia sinusale, aritmie ventricolari, convulsioni ed arresto cardiaco.

Non è nota la dose minima letale o tossica acuta. Comunque sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto non letale in adulti che avevano assunto 9-12 g di rifampicina. Sovradosaggi acuti letali sono stati osservati in adulti in seguito all'assunzione di

dosi comprese tra i 14 ed i 60 g. In alcuni casi, sia letali che non letali, era presente un'anamnesi di consumo o abuso di alcool. Sono stati riportati sovradosaggi non letali in pazienti pediatrici di età da 1 a 4 anni trattati con dosi di 100 mg/kg (1 o 2 dosi).

#### **Trattamento**

Si devono adottare misure di supporto intensivo ed i sintomi devono essere trattati man mano che si verificano. Poiché probabilmente sono presenti nausea e vomito la lavanda gastrica è da preferire all'induzione di emesi. Dopo svuotamento del contenuto gastrico l'instillazione di carbone attivo nello stomaco può aiutare l'assorbimento del farmaco residuo nel tratto gastroenterico. Può rendersi necessaria la somministrazione di terapia antiemetica in caso di grave nausea e vomito. Una diuresi attiva (con controllo dell'assunzione e dell'eliminazione) promuoverà l'escrezione del farmaco. In alcuni pazienti può essere utile l'emodialisi.

#### **EFFETTI INDESIDERATI**

Possono verificarsi reazioni cutanee di grado lieve che non sembrano essere di natura allergica. Di solito consistono in arrossamento e prurito con o senza la comparsa di rash. Si sono verificate orticaria e reazioni cutanee di ipersensibilità più gravi, ma non sono comuni. Raramente sono stati riportati casi di reazione pemfigoide, eritema multiforme, compresa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e vasculite.

Sono stati riferiti disturbi gastrointestinali quali anoressia, nausea, vomito, fastidio addominale e diarrea. Con Rifadin è stata segnalata colite pseudomembranosa.

Rifadin può causare epatite e pertanto devono essere eseguiti test della funzionalità epatica (vedere sezione *Avvertenze speciali*).

Sistema nervoso centrale: raramente è stata riportata psicosi.

Si può verificare trombocitopenia con o senza porpora, di solito associata alla terapia intermittente ma è reversibile se la terapia viene sospesa prontamente alla comparsa di porpora. Emorragia cerebrale ed eventi fatali sono stati riportati in seguito ad uso continuato o reintroduzione del farmaco dopo la comparsa di porpora.

Raramente è stata riportata coagulazione intravascolare disseminata.

Eosinofilia, leucopenia, edema, debolezza muscolare e miopatia sono state segnalate in una piccola percentuale di pazienti in terapia con Rifadin.

Molto raramente è stata riportata agranulocitosi.

Vi sono stati rari casi di insufficienza surrenalica in pazienti con compromissione della funzionalità surrenalica.

Disturbi del ciclo mestruale sono stati riferiti in donne sottoposte a terapia antitubercolare di lunga durata con schemi terapeutici contenenti rifampicina.

Reazioni che di solito si verificano con schemi terapeutici intermittenti, probabilmente di origine immunologica, comprendono: "sindrome influenzale" con episodi febbrili, brividi, cefalea, capogiri e dolore osseo; dispnea e sibili; calo della pressione arteriosa e shock; anafilassi; anemia emolitica acuta; insufficienza renale acuta dovuta a necrosi tubulare acuta o a nefrite interstiziale acuta.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

È importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

#### **Conservazione: Nessuna**

RIFADIN 600 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

#### **Conservazione: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.**

RIFADIN 450 mg compresse rivestite

RIFADIN 600 mg compresse rivestite

RIFADIN 20 mg/ml sciroppo

RIFADIN 150 mg capsule rigide

RIFADIN 300 mg capsule rigide

**ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.**

**Tenere fuori della portata e della vista dei bambini**

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: